

LIPOID - A - ANTIKÖRPERTITER
- EINE PROSPEKTIVE STUDIE BEI OPERATIONEN
MIT ERHÖHTEM INFEKTIONSRSIKO
- SOWIE BEI MORBUS CROHN

MARIA ANNA THERESIA LINNER

1988

Disbui. München



Aus der Kinderklinik der Universität München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Vorstand: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

**Lipoid-A-Antikörpertiter
-eine prospektive Studie
bei Operationen mit er-
höhtem Infektionsrisiko
-sowie bei Morbus Crohn**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Maria Anna Theresia Linner
aus
Lindenberg/Allgäu
Jahr
1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Marget

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.B. Hadorn
Prof. Dr. G. Ruckdeschel

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.1988

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>1. Allgemeiner Teil mit Darstellung der Untersuchungsvorhaben</u>	3
1.1. Einführung in die Fragestellung	3
1.1.1. Strukturprinzip der Lipopolysaccharide	6
1.1.2. Lipoid A als toxische Komponente - Chemische Struktur	10
1.1.3. Lipoid A - biologische Aktivitäten	13
1.1.4. Lipoid A - immunogene Eigenschaften und biologische Bedeutung der Anti-Lipoid- A-Antikörper	17
1.2. Untersuchungsvorhaben dieser Arbeit	24
<u>2. Patienten, Material, Methodik</u>	25
2.1. Patienten	25
2.2. Untersuchungsmaterial, Präparate, Geräte	26
2.3. Versuchsablauf des Lipoid-A-Antikörper- Tests mit der ELISA-Technik	29
2.4. Statistische Auswertung und Bewertung der Ergebnisse	32
<u>3. Ergebnisse</u>	34
3.1. Chirurgische Patienten	34
3.1.1. Vergleiche prä- und postoperativer Gruppen	34
3.1.2. Septische Krankheitsverläufe: Kasuistik und Lipoid-A-Antikörpertiter im Verlauf	47
3.2. Morbus-Crohn	62
3.2.1. Ergebnisse der Querschnittsuntersuchung	62
3.2.2. Verlaufsbeschreibung bei mehrfach ge- testeten Patienten	69

3.3.	Kontrollgruppe	83
4.	<u>Diskussion</u>	85
4.1.	Anwendbarkeit und Auswertung des ELISA-Tests	85
4.2.	Chirurgische Patienten	87
4.2.1.	Vergleiche prä- und postoperativer Gruppen	87
4.2.2.	Septische Krankheitsverläufe	94
4.3.	Kontrollgruppe	99
4.4.	Morbus Crohn	101
5.	<u>Zusammenfassung</u>	105
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	107
7.	<u>Anhang:</u>	118
	Tabellen 1 - 10	

1. Allgemeiner Teil mit Darstellung der Untersuchungen
- 1.1. Einführung in die Fragestellung

Trotz großer Fortschritte bei Prävention und Behandlung stellen bakterielle Infektionen, - auch in Ländern mit hohem medizinischem Standard und vor allem in der Intensivmedizin -, ein therapeutisches Problem dar.

Durch zunehmende Anwendung invasiver Maßnahmen (wie z.B. Venen- oder Blasenkatheter, Intubation, Probebiopsien) in Therapie und Diagnostik, die zu einer erhöhten Keimexposition führen, und nicht zuletzt durch die zum Teil kritiklos erfolgte prophylaktische Gabe von Breitspektrumantibiotika, die zur Vermehrung resistenter Keime beitrug, war in den letzten Jahrzehnten ein ständiger Anstieg der nosokomialen Infektionen zu verzeichnen (9,10) .

Durch die verbesserten Möglichkeiten Patienten mit gravierenden Krankheiten, in hohem Lebensalter und häufig damit verbundener Multimorbidität, oder mit primärer oder sekundärer Immunschwäche, bedingt durch Zytostatika-, Corticosteroid-, und/oder Bestrahlungstherapie, am Leben zu erhalten, stieg die Anzahl der opportunistischen Infektionen, bei denen die Disposition des Wirtsorganismus durch die zugrundeliegende Krankheit für den Verlauf bedeutender ist, als die Spezies des infizierenden Bakteriums (22,67).

Das Muster der lebensgefährdenden bakteriellen Infektionen hat sich seit der Einführung hochpotenter antimikrobieller Wirkstoffe gewandelt; die Bedeutung und ansteigende Inzidenz gram-negativer Infektionen wurde

in den siebziger Jahren immer wieder betont (38,58). Besonders gefürchtet ist nach wie vor der septische Schock mit unverändert hohen Letalitätsraten bei konventionell behandelten Patienten (39,44,59,99).

Viele der pathologischen Veränderungen an Organen und der biologischen Effekte, die während gram-negativer Infektionen vorkommen, konnten am Tiermodell durch Applikation von Lipopolysaccharid- (LPS-; Endotoxin-) Präparationen aus der Zellwand der gram-negativen Bakterien demonstriert werden (16); viele Untersuchungen gelten derzeit der Rolle von Mediatoren bei der Vermittlung der endotoxischen Effekte.

Während die Polysaccharid-Strukturen der Lipopolysaccharide (LPS) Träger der sog. "O-Spezifität" sind, erwies sich der Lipoid-A-Anteil, der bei den klinisch relevanten gram-negativen Organismen chemisch identisch, oder zumindest sehr ähnlich aufgebaut ist, als für die Mehrzahl der endotoxischen Aktivitäten verantwortlich und wird somit auch direkt als toxische Komponente bezeichnet (17,18,48).

Nachdem es gelungen war, lösliche Präparationen der Lipoid-A-Komponente der LPS herzustellen (24,25), wurden die immunogenen Eigenschaften zum Gegenstand intensiver Forschungsarbeit. "Lipoid A", in seiner kryptischen Position auf der Bakterienzellwand ein schwaches Antigen, ruft bei geeigneter Exposition die Bildung spezifischer Lipoid-A-Antikörper hervor, die bei gram-negativen Infektionen in signifikant höherer Häufigkeit nachgewiesen wurden (51,53). Dem Auftreten der Anti-Lipoid-A-Antikörper wird einerseits, - bei Fixation an körpereigenes Gewebe-, eine Rolle bei der Pathogenese chronisch rezidivierender gram-negativer Infektionen

zugesprochen (52,93). Andererseits wurden Schutzeffekte dieser Antikörper postuliert. Ob die Protektion gegen ein breites Spektrum dieser Mikroorganismen durch einen einheitlichen Antikörper gegen Lipoid A bewirkt werden kann, ist Gegenstand aktueller Studien (34).

Zur Bestimmung der Lipoid-A-Antikörper steht, seit der Einführung durch E.Engvall und P.Perlmann (13), ein ELISA-Test zur Verfügung, - eine hoch sensitive und gut reproduzierbare Methode zur Durchführung serologischer Bestimmungen, mit breiten Anwendungsmöglichkeiten in Forschung und Diagnostik (7,8,30,31,87,90,91,98). Durch die erst kürzlich gelungene Synthetisierung von monoklonalen Antikörpern und die Entwicklung eines indirekten ELISA-Tests, sowie durch Verbesserungen bei der Spezifität und Sensitivität des Limulus-Amöbocyten-Lysat-Tests, kann eine Endotoxinämie, hervorgerufen durch gram-negative Erreger, jetzt zuverlässiger bestimmt werden (107).

Obwohl noch viele Fragen auf diesem Forschungsgebiet offen sind, erscheint die Möglichkeit, Informationen über die spezifische humorale Abwehrlage bei gefährdeten Patienten zu gewinnen, als ein wichtiger Meilenstein, um gezielt neuentwickelte Therapieansätze in Form des Einsatzes von spezifischen Immunsereen zu verwirklichen.

1.1.1. Strukturprinzip der Lipopolysaccharide (LPS)

Die Zellhülle der nicht bekapselten gram-negativen Bakterien, wie z.B. *Salmonella*, *Escherichia Coli*, *Pseudomonas* und *Vibrio*, besteht aus drei Schichten: Der inneren Cytoplasmamembran, der Mureinschicht und der äußeren Membran, welche elektronenmikroskopisch als zweischichtige Unit-Membran erscheint und aus Proteinen, Phospholipiden und Lipopolysacchariden aufgebaut ist. Dabei sind die Lipidkomponenten asymmetrisch angelegt, die Phospholipide weitgehend an der inneren, die Lipopolysaccharide ausschließlich am äußeren Blatt dieser Membran (68).

Die Lipopolysaccharide wurden bei allen gram-negativen Bakterien, die studiert wurden, als unentbehrlich für die Integrität der äußeren Membran befunden. Sie nehmen entscheidenden Anteil an vielen aktiven und passiven Membranfunktionen und sind daher essentiell für das Wachstum und Überleben der gram-negativen Bakterien; somit sind sie ein wichtiger Faktor bei Pathogenese und Manifestation der bakteriellen Infektionen. Im Hinblick auf ihre vielfachen physiologischen und pathologischen Eigenschaften wurden die Lipopolysaccharide, die auch als O-Antigene oder Endotoxine bezeichnet werden, Gegenstand intensiver biologischer und chemischer Forschung. Der Durchbruch zu weiteren fruchtbaren Studien war erreicht als gezeigt werden konnte, daß die LPS verschiedenster Bakterienstämme ein gemeinsames architektonisches Prinzip aufweisen, bestehend aus den O-spezifischen Ketten, dem Kernpolysaccharid (CORE) und einer Lipidkomponente, die von O.Westphal "LIPOID A" genannt wurde (95,96).

Schema des Endotoxin-Komplexes (Abb.1.1)



Die Region I beinhaltet die bei den einzelnen Spezies variierenden Polysaccharid-Seitenketten, welche die serologische Spezifität jedes Stammes bestimmen (O-Antigen). Region II besteht aus dem bei allen Spezies ähnlich aufgebauten Kernpolysaccharid (Core), sowie der Ketodesoxyoctonsäure (KDO). Die Region III verkörpert die Lipoid-A-Komponente, die nach Stand des heutigen Wissens für die endotoxischen Eigenschaften verantwortlich ist (70).

Die O-spezifische Kette stellt das sog. O-Antigen dar, und aufgrund des unterschiedlichen chemischen Feinbaus dieses Polysaccharids besteht eine große Anzahl von Antigenvariationen, auf denen z.B. die Klassifizierung der Salmonellen (Kauffmann-White-Schema) beruht. Der Fortschritt in der analytischen Technologie führte in den letzten Jahrzehnten zur Identifikation von annähernd 100 verschiedenen Strukturanteilen (repetitive Einheiten und determinante Gruppen) von O-Ketten der enterobakteriellen LPS und die Zahl steigt beständig (37). Die chemische Synthese solcher Struktureinheiten von klinischer Bedeutung konnte



herausgearbeitet werden. Synthetische Oligosaccharide wurden, an Proteine gekoppelt, in nicht toxische Immunogene übergeführt. Bei der Immunisierung induzieren sie hohe Titer, spezifische O-Antisera, die sich als wertvoll für diagnostische Zwecke zeigten, und die als mögliche protektive Faktoren gegen spezifische Infektionen getestet werden. Die für die Immunreaktionen so wichtigen Polysaccharidkomponenten scheinen keine spezifische Rolle bei der Endotoxizität zu spielen; durch ihren hydrophilen Charakter tragen sie jedoch zur Löslichkeit des Endotoxin-Komplexes bei. Durch einen möglichen Einfluß auf die Konformation der Lipoid-A-Komponente ist wohl ein indirekter Einfluß auf die endotoxischen Reaktionen gegeben (96), und nach neueren Untersuchungen auch eine Modulierung der Toxizität der Lipopolysaccharide durch Beeinflussung der Clearance aus dem Blut (32).

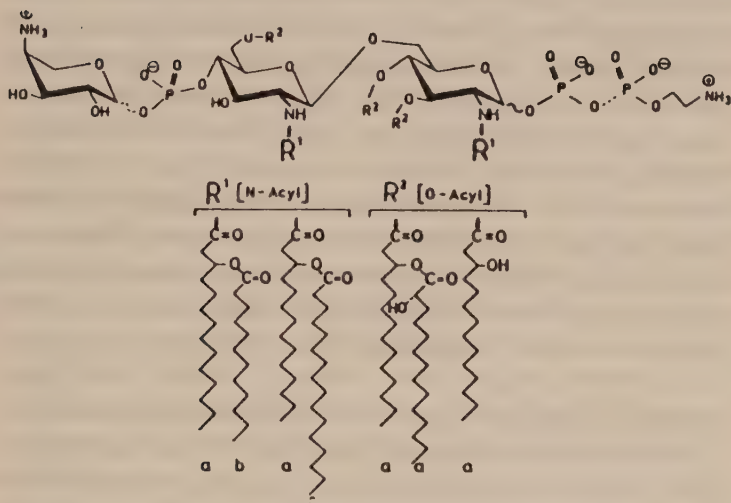
Die Kernpolysaccharide der Region II, die im Vergleich zu den O-Ketten eine geringere Variabilität in ihrer chemischen Struktur zeigen, beinhalten eine Anzahl kryptischer antigener Determinanten, die bei verschiedenen Core-Defekt-Mutanten zur Exposition kommen (69,79) und an den sog. R(rough)-Formen untersucht wurden. Die Bildung der R-Mutanten, die unter definierten Kulturbedingungen aus den normalerweise sich bildenden S(smooth)-Formen entstehen, ist mit dem Verlust des O-Antigens verbunden und auf einen Defekt in der Polysaccharid-Synthese der LPS zurückzuführen. Je nach Sitz der Blockierung bei der Biosynthese der O-repetetierenden Einheiten wurden die nicht mehr pathogenen R-Formen in eine Rangordnung gebracht.

Während bei den Ra-Mutanten als der komplettesten Form die O-Kette fehlt und das Kernpolysaccharid noch komplett bestehend aus 10 bis 11 Monosacchariden vorhanden ist, nehmen die Defekte in der Reihe Rb-, Rc-, Rd-, bis zur Re-Mutante zu, wobei bei letzterer der Kernrest nur noch aus drei Einheiten 2-Keto-3-Desoxyoctonsäure (KDO) aufgebaut ist (97). Bei der Immunisierung entstehen R-Antikörper, die keine Artspezifität mehr zeigen. Da die invasiven Eigenschaften bei den S(mooth)-Formen in stärkerer Ausprägung vorhanden sind und für maximale Virulenz ein intakter Lipopolysaccharid-Komplex wichtig zu sein scheint, spielen Mutationen eine Rolle bei der Modulation pathogener Eigenschaften, wie dies z.B. an *Salmonella typhimurium* bei der Fähigkeit zur Induktion der Salmonellen-Gastroenteritis untersucht wurde (63). Neuere Studien verschiedener Autoren konnten zeigen, daß die Lipoid-A-Komponente (Region III) beides verkörpert, nämlich die toxische Komponente und den am wenigsten variablen antigenen Anteil der LPS von zahlreichen gram-negativen Bakterien (13,48,74). Desweiteren spielt Lipoid A eine grundlegende Rolle bei der Integrität und Funktion der Zellwand, wobei bei der chemischen Zusammensetzung externe Einflüsse, wie die Temperatur, bei der Kultivierung modifizierend einwirken (101). Durch die hydrophobe Interaktion wird die aktive Konformation der Membranproteine stabilisiert (43,50).

1.1.2. Lipoid A, als toxische Komponente- Chemische Struktur

Erste Versuche, die Substrukturen des Endotoxinkomplexes herauszufinden, die für die endotoxischen Aktivitäten verantwortlich sind, wurden bereits 1945 von Goebel initiiert, dem durch Säurebehandlung eine Aufspaltung in ein nicht toxisches Polysaccharid und ein toxisches Lipoprotein gelang, wogegen mit der Alkali- oder Phenol/Wassermethode ein nicht toxisches Protein und ein toxisches Lipopolysaccharid resultierte. Die toxische Komponente wurde damals ohne weitere chemische Charakterisierung "T" genannt (96). Bereits 1954 wurde von Westphal postuliert, daß das Lipoid A den biologisch aktiven Anteil der Lipopolysaccharide (LPS) darstellt (95). Über eine ketosidische Bindung an die Keto- 3-Desoxyoktonsäure (KDO) gebunden, kann Lipoid A mithilfe der sog. "Milden Säurehydrolyse" abgespalten werden, sodaß es aus dem LPS-Komplex isoliert werden kann (48). Schließlich konnte demonstriert werden, daß die mit reinen LPS-Präparationen aus Enterobakterien hervorgerufenen endotoxischen Reaktionen auch mit freiem Lipoid A erzielt werden können (27). Somit wurde die Frage, "Was ist Endotoxin ?", auf die Erarbeitung der chemischen Struktur des Lipoid A fokussiert. Lipoid A, die kovalent gebundene Lipidkomponente der Lipopolysaccharide der gram-negativen Bakterien, ist, obwohl es strukturelle Gegebenheiten mit anderen Lipiden prokaryontischer und eukaryontischer Herkunft teilt, in seiner molekularen Architektur insgesamt ungewöhnlich. Die Basismerkmale der Lipoid-A-Struktur sind schon einige Zeit gut bekannt und wurden am LPS von S.minnesota-R-Mutanten aufgedeckt (76).

Wollenweber veröffentlichte 1982 folgendes
Strukturmodell (100):



Lipoid A ist aus Diglukosamin-Einheiten aufgebaut. Das zentrale Disaccharid besteht aus zwei β-(1,6)-verknüpften D-Glukosamin-Einheiten, die jeweils mit einer Phosphatgruppe verbunden sind.

Diese P-GlcN-GlcN-P-Region wird als "Lipoid-A-Backbone" bezeichnet und trägt langkettige Fettsäuren in Ester- und Amidbindungen.

Im vorliegenden Lipoid-A-Modell entsprechen die Markierungen jeweils Fettsäuren aus 12 (=a), 14 (=b), und 16 (=c) Kohlenstoffatomen.

Die Substrukturen des Lipoid A anderer Stämme werden derzeit erforscht, wobei sich Übereinstimmungen auch

bei aus taxonomischer Sicht weit entfernten Stämmen finden, das Substitutionsmuster der Phosphatreste aber weit variieren kann (76). Die Identifikation von Teilstrukturen, die für bestimmte biologische Aktivitäten grundlegend sind, konnten z.T. erarbeitet werden (49). So fand Rosner 1979 beim Lipoid A des E.Coli-Typs K12, das aus einem "Backbone" besteht, welches nur inkomplett durch Phosphatgruppen substituiert ist, volle Endotoxizität (78). Eine noch reduziertere Struktur wird durch das Lipoid-A-Precursor-I-Molekül verkörpert (45), das bei KDO-Defekt-Mutanten vorkommt. Da dieses Molekül immer noch die meisten biologischen Aktivitäten des kompletten Lipoid-A aufweist, dient es als Modell für die Synthese biologisch aktiver Lipoid-A-Analoga.

Der Vergleich der Eigenschaften synthetisch produzierter Lipoid-A-Analoga mit bakteriellm Lipoid A, wird zu weiteren Erkenntnissen über die Zusammenhänge von Struktur und biologischer Aktivität führen (36,102).

1.1.3. Lipoid A - biologische Aktivitäten

Nachdem sich die Lehre vom kurativen Effekt des Fiebers schon lange in der Heilkunde etabliert hatte, und nachdem entdeckt wurde, daß pyrogene Substanzen aus Bakterien isoliert werden können, erfuhren Präparationen zur Induktion künstlichen Fiebers mannigfache Anwendungsmöglichkeiten.

Seit den schriftlichen Aufzeichnungen im 19. Jahrhundert von O.E. Centanni (Italien 1893), der nach subcutanen Injektionen seiner Pyrotoxinia-Präparationen intensive lokale Entzündungen beobachtete und damals schon das ubiquitäre Vorkommen dieser Eigenschaften bei den verschiedensten Bakterienstämmen erkannte, und von Coly (New York, ebenfalls 1893), der bereits damals die tumornekrotisierende Wirkung des "Coly-Toxins" beschrieb, über die Prägung des Begriffs "Endotoxin-Toleranz" durch Beeson (für die nachlassende fieberinduzierende Wirkung bei wiederholten Endotoxin-Injektionen im Tiermodell und beim Menschen in den vierziger Jahren), bis zum Erfassen der vielfältigen biologischen Wirkungen heutzutage, hat das Endotoxin nichts von seiner Faszination für seine Erforscher eingebüßt.

Historische Oberblicke über die Endotoxinforschung finden sich bei Otto Westphal in seinem 1975 veröffentlichten "Carl-Prausnitz-Memorial (96)", sowie bei Novotny (70).

Bei inkompletten LPS-Präparationen aus den sog. R-Formen fanden sich vergleichbare biologische Eigenschaften, wie sie bei den kompletten Lipopolysacchariden nachgewiesen worden waren (48). Viele der Aktivitäten, inklusive der Letalen Toxizität, der Pyrogenität, der Komplementaktivierung, konnten bei der Anwendung von reinen Lipoid-A-Präparationen reproduziert werden (26,93).

1977 veröffentlichte Chris Galanos eine Tabelle der biologischen Effekte des Lipoid A in seiner freien löslichen Form, komplexiert mit reinem Rinderalbumin, das sich in zahlreichen biologischen Tests als hochaktiv erwies (27).

Tabelle 1: Biologische Aktivitäten des Lipoid A:

Pyrogenität

Letale Toxizität bei Mäusen

Leukopenie

Leukozytose

Lokale Schwartzman-Reaktion

Knochenmarksnekrosen

Abortive Aktivität bei Mäusen

Embryonale Knochenresorption

Komplementaktivierung

Induktion von Blutdruckabfall

Limulus-Lysat-Gelation

Erhöhte Endotoxizität nach Adrenalektomie

Erhöhte Toxizität nach BCG-Vorbehandlung

Induktion unspezifischer Resistenz gegen Infektionen

Induktion einer Endotoxin-Toleranz

Früher Refraktärzustand gegen Endotoxinpyrogenität

Immunadjuvanter Effekt

Mitogene Lymphocytenstimulation

Tumornekrotisierende Aktivität

Makrophagenaktivierung

Induktion des Colony-Stimulating-Factors aus
Makrophagen

Induktion der IgG-Synthese bei neugeborenen Mäusen

Aktivierung der Prostaglandin-Synthese

Induktion der Interferon-Produktion

Induktion des tumornekrotisierenden Faktors

Endotoxin, das aus dem Darmlumen über das Pfortaderblut, durch die Leber in den großen Kreislauf (2,47), oder über die mesenterialen Lymphbahnen, den Ductus thoracicus, den Sinus venosus und durch das Cava-System in die systemische Zirkulation gelangt, kann mit dem Limulus-Amöbocytenlysate-Gelierungs-Test nachgewiesen werden (46), der neuerdings durch die Entwicklung chromogener Peptid-Substrate bezüglich seiner Spezifität und Sensitivität verbessert werden konnte (105). Erst wenn die Filterkapazität der Leber-RES-Zellen erschöpft ist, kommt es zur Endotoxinämie mit den bekannten Folgezuständen, wie Aktivierung des Komplementsystems, der Gerinnung und der Fibrinolyse (DIC), und unter Freisetzung von Bradykininen und anderer vasodilatatorischer Peptide, zum klinischen Bild des Endotoxinschocks.

Ob die LPS-Schicht bei den noch lebenden Bakterien abgeworfen wird, ob es beim Zellteilungsvorgang in die Umgebung ausgeschleußt werden kann, oder ob Zelltod und Lyse der Freigabe des Endotoxins vorangehen muß, ist noch nicht geklärt (3).

Obwohl die meisten der vielen von bakteriellen Endotoxinen hervorgerufenen Reaktionen als schädlich für den Wirtsorganismus eingestuft werden, geht das Interesse für das "ungewöhnliche Lipid" über seine Rolle als Pathogenitätsfaktor bei Bakteriämie und Sepsis hinaus. Einige Forscher suchen nach Möglichkeiten, Toxizität und Pyrogenität selektiv zu reduzieren, während die potentiell nützlichen Funktionen erhalten bleiben sollten (88). Die Fähigkeiten des Lipid A in geeigneter Modifikation als Immunmodulator und Antitumor-Agens zu agieren, beinhaltet somit die Hoffnung auf ein potentes Therapeutikum zur Immuntherapie gewisser Tumoren. Eine mögliche Erklärung für das Potential des Endotoxins so viele verschiedenartige Effekte hervorzurufen,

wurde bereits von Menkin (62) formuliert, der postulierte, daß die Penetration eines Toxins in einen Organismus zur Aktivierung der Zellen des RES-Systems führt, das in der Folge mit der Produktion biologisch aktiver Mediatoren reagiert. Endotoxin wird dann nicht als Toxin per se zu definieren sein, sondern als Immunantwort eines höheren Organismus, welche diese Toxizität kreiert (96).

Als Endotoxinmediatoren, die das klinische Bild in den ersten Stunden einer Endotoxinämie prägen, sind bisher endogene Pyrogene, Komplement, Thromboplastin, Hageman-Faktor, vor allem aber auch Histamin, Serotonin und Kinine bekannt geworden. Der Anstieg der Körpertemperatur, die Vasodilatation mit Blutsequestration in der Frühphase des Endotoxinschocks, mit vermindertem venösem Rückfluß, sowie Veränderungen bei der Blutgerinnung, werden wohl durch Endotoxinmediatoren bewirkt und sind sogesehen als indirekte Endotoxinauswirkungen anzusehen (2,89).

Nachdem einige dieser Effekte durch Inhibitoren der Prostaglandin-Biosynthese beeinflußt werden konnten, wird neuerdings auch das Prostaglandin als möglicher Mediator diskutiert (80).

Über die zahlreichen Wirkungsweisen auf humoraler und zellulärer Ebene wurden von P.C.Fink 1981 zwei Übersichtsarbeiten veröffentlicht (17,18).

1.1.4. Lipoid A - Immunogene Eigenschaften und biologische Bedeutung der Lipoid-A-Antikörper

Während O- und R-Antigene im Lipopolysaccharid-Komplex auf der Oberfläche der bakteriellen Zellwand exponiert sind, befindet sich im Falle des Lipoid A die antigene Determinante in einer kryptischen Position, was erklärt, daß die Existenz der immunogenen Eigenschaften lange Zeit experimentell nicht faßbar war. Die Formation von Lipoid-A-Antikörpern wird größtenteils unterdrückt, wenn die Immunisierung mit bakteriellem Zellmaterial oder LPS ausgeführt wird, bei dem das Lipoid A lange Polysaccharid-Ketten, wie bei den S-Formen oder Oligosaccharid-Einheiten, wie bei den R-Mutanten trägt. 1971 gelang es der Forschergruppe Galanos, Lüderitz und Westphal (24) erstmals spezifische, gegen Lipoid A gerichtete, Antikörper nachzuweisen. Die Titerbestimmungen erfolgten mit einem passiven Hämolysetest, bei dem gegen Lipoid A sensibilisierte Erythrocyten eingesetzt werden (zur Methode s. auch Neter 65,66). Lipoid A wirkt als Immunogen im Tierversuch, wenn es in genügend exponierter Form auf der bakteriellen Zellwand angeboten wird, wie dies z.B. nach Behandlung der Zellen mit Hilfe der "Milden Säurehydrolyse" der Fall ist; die immunologischen Eigenschaften können beträchtlich durch zusätzliche Komplexierung der Zellen mit freiem Lipoid A gesteigert werden (23).

Ebenso wie Antikörper gegen die O-Polysaccharide und die R-Antigene, kommen Lipoid-A-Antikörper im Serum verschiedener Tierarten, wie z.B. Kaninchen, Ratten, Meerkatzen, Schimpansen und auch beim Menschen natur-

gemäß vor. Mit dem Passiven Hämolysetest wurden in 10-34% der Fälle bei gesunden Testpersonen Antikörpertiter festgestellt (4,82,85,92). Im Gegensatz dazu konnten bei Mäusen und Meerschweinchen unabhängig von Stamm, Rasse und Zuchtbedingungen keine Lipoid-A-Antikörper nachgewiesen werden, was darauf schließen läßt, daß diese Tierarten noch nicht sensibilisiert sind (24).

Die Existenz der Antikörper bei Tieren oder Menschen, die sich nicht vorsätzlich freiem Lipoid A aussetzten oder ausgesetzt wurden, kann unter der Vorbedingung erklärt werden, daß LPS beim Kontakt mit dem Organismus in vivo einen Prozeß durchläuft, bei dem seine antigenen Determinanten freigelegt werden. Es kann postuliert werden, daß sich der Antikörpertiter ändert, wenn eine verstärkte Exposition, z.B. durch die entzündete Darmwand oder durch Infektionen in anderen Geweben gegeben ist.

Erhöhte Lipoid-A- Antikörpertiter wurden mit dem Passiven Hämolysetest bei Patienten mit chronischen und rezidivierenden gram-negativen Infektionen gefunden (51,84). Bei solchen Patienten tritt ein Endotoxinschock selten auf, sodaß ein protektiver Effekt früher erworbener Antikörper vermutet wurde. Bei Harnwegsinfekten, die in diesem Zusammenhang ausführlich analysiert wurden, ließ sich eine signifikant größere Häufigkeit von Antikörpern gegen Lipoid A im Vergleich zu gesunden Kontrollen demonstrieren (92). Vermutlich lassen sich die Ergebnisse im Hinblick auf die Früherkennung einer renalen Beteiligung diagnostisch nutzen (35).

Auf die Ergebnisse, mit der ELISA-Technik, die eine getrennte Bestimmung der Immunglobulinklassen ermöglicht, wird in der Diskussion noch genauer, im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen, einzugehen sein.

Im Tierexperiment zeigte Westenfelder 1974 ein Konzept zur Pathogenese der chronischen Pyelonephritis auf (93,94). Bei erwachsenen Hunden wurde durch Lipoid-A-Injektionen ins Nierenbecken eine histologische Veränderung des Gewebes im Sinne einer abakteriellen interstitiellen Nephritis induziert. Dabei bleibt das Lipoid A über Wochen im Nierengewebe nachweisbar und stimuliert die Antikörperproduktion. Die Persistenz von Endotoxin im Nierengewebe nach einer Pyelonephritis wurde auch beim Menschen (92) und in früheren Tierversuchen beobachtet (1). Dies führte zu der Hypothese, daß Endotoxin, bzw. Lipoid A, die antigenen Charakteristika des Gewebes verändert und so eine pathologische Immunreaktion auslöst.

Vergleichende Untersuchungen an Hunden, die mit Lipoid A präimmunisiert wurden, zeigten, daß das Ausmaß der renalen Schädigung mit der Fähigkeit zur Antikörperbildung gegen Lipoid A korreliert (94). Ähnliche Resultate konnten auch bei Versuchen mit Ratten verifiziert werden (72).

Die in früheren Studien mit dem Passiven Hämolysetest bei Morbus-Crohn-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, Patienten mit Colitis Ulcerosa oder akuten Darmerkrankungen, gefundene statistisch signifikante Erhöhung der Lipoid-A-Antikörpertiter, unterstützte die Hypothese, daß verschiedene Enterobakterien und insbesondere die Lipoid-A-Komponente der LPS, bei der Pathogenese des Morbus Crohn eine Rolle spielen könnten; wobei der pathogenetische Mechanismus mit den für die

Pyelonephritis aufgezeigten Immunreaktionen identisch wäre (82). Änderungen der IgM-Konzentrationen, die bei Patienten mit Morbus Crohn beobachtet wurden, könnten als Ausdruck einer Antikörperbindung durch Endotoxin, bzw. Lipoid A, interpretiert werden (41).

Ähnliche histologische Veränderungen wie bei der Pyelonephritis beobachteten Richmann et al. an Nieren von Patienten, die an akutem Nierenversagen infolge gram-negativer Sepsis verstarben (73). Als Ursache wurde eine generelle vom Endotoxin vermittelte Gefäßschädigung in Betracht gezogen.

Bei Bestimmungen mit dem Passiven Hämolysetest hatten Blake et al. 1980 bei Patienten mit gram-negativer Sepsis nur niedrige Lipoid-A-Antikörpertiter gemessen (4). Bei Untersuchungen mit der Elisatechnik bei sepsiskranken Kindern wurden ebenfalls kaum positive Werte im IgG-Bereich gefunden, was als eingeschränkte Immunreaktion bei den betroffenen Kindern gewertet werden könnte (53).

Während Endotoxin, das in geringen Mengen in die Blutbahn gelangt, oder durch Fixierung an körpereigenes Gewebe eine starke Stimulierung der Antikörperproduktion zur Folge haben kann, führen möglicherweise hohe Konzentrationen, wie sie z.B. in der Spätphase einer Peritonitis oder im Rahmen einer massiven Bakteriämie auftreten, zur Suppression der Immunantwort (11).

Die Hypothese, daß Patienten mit mangelnder Immunantwort auf das Lipoid-A-Antigen eine Disposition zur Sepsis aufweisen, und die bisher weder widerlegt noch bestätigt wurde, fand weitere Impulse durch die Ergebnisse von P.C.Fink und Ch.Galanos, die im Vergleich zu

den gesunden Kontrollpersonen bei Patienten mit Paraproteinämien geringere Antikörperaktivitäten gegen Lipoid A im Serum fanden; gleichzeitig wiesen Patienten mit allgemeinem Antikörpermangel-Syndrom und niedrigen Lipoid-A-Antikörperspiegeln die höchsten Infektionsraten auf (20).

Über die passive Übertragung einer Toleranz für bestimmte Endotoxineffekte durch Seren auf Versuchstiere wurde schon in den sechziger Jahren berichtet (21). In einigen Laboratorien konnte demonstriert werden, daß die Immunisierung mit Rough-Mutanten (deren LPS aus Core-Region und Lipoid A bestehen) im Tierexperiment gegen die Infektion mit einem breiten Spektrum gram-negativer Bakterien zu schützen vermag (60,64,103). Die Entdeckung des Lipoid A als eine bei vielen heterologen gram-negativen Spezies gemeinsame Komponente, die eine spezifische Antikörperantwort hervorruft, welche mit dem Lipoid A aus verschiedensten LPS-Präparationen Kreuzreaktionen zeigt (5,6), weckte die Hoffnung auf neue therapeutische Ansätze bei Patienten, die dem verstärkten Risiko nosokomialer und opportunistischer Infektionen unterliegen.

Strukturelle Studien des Lipoid A zahlreicher LPS-Präparationen enthüllten (s. auch Kapitel-Chem. Struktur-), daß die Lipoid-A-Komponente vieler Spezies gemeinsame Prinzipien aufweist, wobei die Präsenz eines Glukosamin-Disaccharids und dessen amid-verknüpfter Hydroxy-Fettsäuren als Basis für die weitgefächerten serologischen Kreuzreaktionen anzusehen ist, die sich auch auf evolutionsgeschichtlich sehr weit entfernte Enterobakterien ausdehnen (75). Nicht kreuzreagierende Systeme konnten bei bestimmten Stämmen wie Rhodopseu-

domonas viridis und *Rhodopseudomonas palustris* identifiziert werden, deren Lipoid-A-Komponente auch strukturell differiert (28,77).

Alle Lipopolysaccharide, deren Lipoid A mit enterobakteriellem Lipoid A Kreuzreaktionen zeigten, waren auch endotoxisch aktiv, mit einer bisher näher beschriebenen Ausnahme bei *Rhodopseudomonas sphaeroides*, dessen LPS zwar mit Lipoid A von *Salmonella* Kreuzreagibilität zeigte, aber keine endotoxischen Eigenschaften aufwies (86).

Eine mögliche Rolle der Antikörper gegen Lipoid A beim Schutz vor Infektionen durch gram-negative Keime und die toxischen Eigenschaften des LPS wurde von zahlreichen Forschungsgruppen studiert. Solche Antikörper sind zwar nicht in der Lage die Invasion oder die Vermehrung der Mikroorganismen zu verhindern, jedoch ein Schutzmechanismus durch die Neutralisation bestimmter Endotoxinreaktionen, bzw. durch das Verhindern einer zerstörerischen Gewebsfixation, unter bestimmten experimentellen Bedingungen, ist zu erwarten.

E.T.Rietschel und Ch.Galanos belegten 1977 die schützende Wirkung spezifischer Lipoid-A-Antiseren bei Kaninchen, wobei die pyrogene Aktivität von LPS und Lipoid A supprimiert und die Entwicklung lokaler Hautnekrosen verhindert werden konnte (75).

S.Izui et al. verglichen die Antikörperantworten auf verschiedene LPS-Präparationen in vivo bei Mäusen und fanden eine lang anhaltende Produktion von IgM- und IgG-Antikörpern nur bei der Verwendung Lipoid-A-reicher LPS von *Salmonella minnesota* R595, (33).

P.C.Fink et al. immunisierten Mäuse ebenfalls mit Lipoid-A-angereicherten Bakterien des Stammes R595 und erzielten mittels eines Zellhybridisierungsverfahrens hohe Konzentrationen spezifischer Lipoid-A-Antikörper; die Entwicklung monoklonaler Antikörper gegen Lipoid A, schon bald ins Auge gefaßt (19), ist kürzlich gelungen (107).

Die grundlegenden Beobachtungen anhand der zahlreichen Laborversuche ermutigten zur klinischen Erprobung immunologischer Schutztherapien zur Prophylaxe und Behandlung des Endotoxinschocks. Ziegler et al. konnten in ihrer kontrollierten Studie die Letalität schwerkranker Sepsispatienten durch Applikation des sog. "J5-Serums" statistisch signifikant senken. Bei J5-Serum handelt es sich um ein Antiserum gegen die J5-Mutante des E.Coli-Stammes O 111, dessen inkomplettes LPS auf Lipoid A und einige Core-Determinanten reduziert ist, und das durch die Immunisierung Freiwilliger gewonnen wurde (104). Möglicherweise sind die Schutzeffekte des sog. J5-Antiserums auch auf den hohen Anteil an Lipoid-A-Antikörpern, der in diesen Seren gefunden wurde, zurückzuführen (54).

Eine ebenfalls signifikante Reduzierung der Morbidität und Mortalität erzielten Lachmann et al. bei Patientinnen einer Frauenklinik mit septischem Schock, durch die Behandlung mit Anti-LPS-Seren, die durch Screening-Untersuchungen unter Blutspendern gefunden werden konnten (44).

In einer randomisierten Doppelblind-Studie, bei Patienten mit durch positive Blutkultur nachgewiesener gramnegativer Sepsis, zeichnete sich bei der Gruppe, die mit hohen Dosen eines Anti-Lipoid-A-Immunglobulins therapiert wurde, eine deutlich günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs ab, die zu weiteren Studien mit größeren Fallzahlen ermutigt (34).

1.2. Untersuchungsvorhaben dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Kenntnisse über das Auftreten von Lipoid-A-Antikörpern der IgM- und IgG-Fraktion beim Menschen, worüber noch wenig bekannt ist, unter definierten Krankheitsbedingungen zu erweitern und die Anwendbarkeit des Lipoid-A-Antikörper-Tests mit der ELISA-Technik für die Durchführung umfangreicher klinischer Studien und zur Definition der individuellen Abwehrsituation gegen Erreger des gram-negativen Spektrums zu überprüfen.

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden Seren von Patienten verschiedener chirurgischer Stationen, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff (Eröffnung einer Körperhöhle) unterziehen mußten, prä- und postoperativ gesammelt. Dabei sollten Hinweise gewonnen werden, inwiefern das Auftreten, bzw. das Verschwinden von Lipoid-A-Antikörpern nach der Operation mit bestimmten Risiken aus der zugrundeliegenden Krankheit korreliert.

Einbezogen in die Studie wurden Patienten der chirurgischen Intensivstationen mit Sepsisverdacht oder Risiken durch Infektionen oder Langzeit-Intensiv-Therapie.

Bei Patienten mit der Diagnose Morbus Crohn sollte die Häufigkeit des Auftretens von Lipoid-A-Antikörpern untersucht werden, um weitere Anhaltspunkte zu finden, ob der Erkrankung ein ähnliches pathogenetisches Prinzip zugrunde liegen könnte, wie es für die Pyelonephritis postuliert wurde (51), bzw. ob die in den früheren Arbeiten mit dem Passiven Hämolysetest gefundenen Ergebnisse (82) mit der ELISA-Technik reproduzierbar sind. Zum statistischen Vergleich wurde eine altersgemischte Kontrollgruppe freiwilliger Blutspender herangezogen.

2. Patienten, Material, Methodik

2.1. Patienten

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich ausschließlich um stationäre (chirurgische Gruppe) oder um ambulante Patienten (Morbus Crohn) des Universitätsklinikums Grosshadern.

Diagnosen, Krankheitsverlauf, laborchemische Daten und bakteriologische Befunde wurden anhand der aktuellen Krankenakten erhoben. Nicht in die Gruppe der chirurgischen Fälle aufgenommen wurden Patienten, bei denen eine maligne hämatologische Erkrankung präoperativ bekannt war, oder die unter Cytostatika-Therapie standen.

Bei den Morbus-Crohn-Patienten wurden nur solche in die Studie aufgenommen, bei denen die Diagnose über mindestens zwei der folgenden Kriterien gesichert war: Eine typische klinische Symptomatik und Anamnese, röntgenologische, endoskopische und/oder histologische Befunde. Sie entstammten dem Krankengut der gastroenterologischen Ambulanz, die entweder zu postoperativen Nachsorge oder bei chronischen oder akuten Beschwerden aufgesucht wurde.

Die Kontrollgruppe wurde aus Mitarbeitern des Labors der Universitätskinderklinik und aus freiwilligen Blutspendern des Blutspendedienstes des Roten Kreuzes zusammengestellt.

2.2. Untersuchungsmaterial, Präparate, Geräte

Von Patienten und Kontrollen wurde aus Blutproben Serum gewonnen und in Aliquots bei -20 Grad Celsius eingefroren.

Präparate:

Antigen: Das alkalibehandelte Lipoid-A-Antigen das zur Beschichtung der festen Phase diente, stellte uns freundlicherweise Herr Dr. Galanos vom Max-Planck-Institut für Immunologie in Freiburg zur Verfügung. Die Gewinnung von Lipoid A aus gram-negativen Bakterien erfolgt in mehreren Schritten. Die Lipopolysaccharide werden aus der Zellwand, - bei Smooth-Formen mit der Phenol/Wasser-Methode, bei Rough-Formen mit der Petroleum/Äther-Methode (23)-, extrahiert. Durch die Hydrolyse in 1%iger Essigsäure bei 100 Grad Celsius/2h entsteht freies Lipoid A. Das freie wasserunlösliche Lipoid A wird durch eine Hitzebehandlung bei 56 Grad Celsius/1h in 0,25N Natronlauge in die lösliche alkalibehandelte Form übergeführt. Die Verdünnung erfolgte zu Versuchsbeginn im Verhältnis 1:400 mit Phosphat-Puffer.

Pufferlösungen:

Der Phosphat-Puffer zur Herstellung der Antigen-verdünnung (PBS = phosphat buffered saline, 0.01Mol/l, pH-Wert 7,3) enthielt 0,02% Natriumazid als konservierenden Zusatz.

Die Waschvorgänge und die Verdünnung der Seren und des Enzym-Konjugats erfolgte mit PBS-TWEEN (PBS-Puffer + 0,05% TWEEN 20 + 0,02% NaN₃). TWEEN 20 (= Polyoxy-äthanol-sorbitanmonolaureat) soll unspezifische Adsorptionen vermeiden (14).

Der Diethanolamin-Puffer (1,0Mol/l, ph-Wert-Einstellung auf 9,8 - Zusatz von 0,24mmol/l $MgCl_2$) wurde zum Verdünnen des Substrats verwendet. Die Pufferlösungen wurden nach 2 Wochen spätestens neu angesetzt und im Kühlraum aufbewahrt.

Enzym-Konjugat:

Als Enzym-Konjugat wurde mit alkalischer Phosphatase gekoppeltes Anti-Human-Immunglobulin (Fa. Sigma) der Klassen IgM und IgG verwendet, das aus Ziegenserum gewonnen wird.

Die Originallösung wurde bei 4 Grad Celsius im Kühlschrank aufbewahrt und in der vom Hersteller empfohlenen Verdünnung von 1:1000 in PBS-TWEEN eingesetzt.

Substrat:

Als Substrat für den Enzym-Umsatz diente p-Nitro-Phenyl-Phosphat (NPP; Fa. Sigma), das bei minus 20 Grad Celsius gelagert und erst kurz vor dem Gebrauch in einer Konzentration von 1mg/ml in Diethanolamin-Puffer gelöst wurde.

Rinderalbuminlösung:

Die Rinderalbumin-Lösung (Fa.Sigma) diente zum Nachbeschichten der Küvetten.

Geräte:

Zur Durchführung des Tests und zur Messung der Extinktionen stand ein automatischer Mikro-ELISA-Analysator des Typs Gilford EIA 50 zur Verfügung, bei dem die mikroprozessor-gesteuerten Arbeitsschritte frei wählbar sind.

Als feste Phase zur Absorption des Antigens wurden Polystyrol-Küvetten der Fa. Gilford mit einer Schichtdicke von 1 cm und einem Arbeitsvolumen von 250 Mikrolitern, die zum automatischen Transport auf Kunststoffplatten (PAKS) zu 5 Streifen à 10 Stück zusammengefaßt angeboten werden, verwendet.

Die Verdünnungsreihen wurden mit der zur Analysator-Ausstattung gehörigen Automatik-Pipettiervorrichtung durchgeführt.

2.3. Versuchsablauf des Lipoid-A-Antikörper-Tests mit der ELISA-Technik

Die Bestimmung der Lipoid-A-Antikörpertiter erfolgte durch einen Enzym-Linked-Immunosorbent-Assay (ELISA) des nicht kompetitiven Sandwich-Typs.

Bei diesem ELISA-Typ wird das spezifische Antigen durch Adsorption an der festen Phase immobilisiert; die Antikörper (im Testserum) werden mit der festen Phase inkubiert und so an das im Überschuß vorhandene Antigen angeheftet. Danach erfolgt die Bindung des zugegebenen Antiglobulin-Enzymkonjugats an die am Antigen fixierten Antikörper.

Durch die Zugabe des Enzym-Substrats erfolgt dann die als Veränderung der Extinktion quantifizierbare Farbintensivierung, die als Maß für die Menge des am Antigen-Antikörper-Komplexes gebundenen Enzym-Substrats wiederum proportional der in der Testlösung vorhandenen Antikörpermenge ist (83).

Testablauf:

Die Versuchsdurchführung wurde nach den Empfehlungen von E. Engvall (14,15) und B. Carlson (7,8) erstellt und wenig modifiziert (53). Als Zwischenschritt wurde die in der Literatur empfohlene Nachbeschichtung der Küvetten mit 0,5%iger Rinderalbuminlösung eingeführt (16), wodurch eine unspezifische Bindung von Antikörpern an den freien Plätzen der Polystyrol-Oberflächen gehemmt werden soll.

In einem ersten Arbeitsgang wurden die Küvetten mit je 250 Mikrolitern der Antigenlösung (Konzentration 5mg/ml) beschichtet und anschließend bei 37 Grad Cel-

sus im Brutschrank inkubiert. Danach standen sie (maximale Aufbewahrungszeit 14 Tage bei 4 Grad Celsius im Kühlschrank) zur weiteren Verwendung zur Verfügung. Vor der Serumzugabe wurden die Küvetten mit der 0,5%igen Rinderalbuminlösung beschichtet.

Nach einer Inkubationszeit von 45 min bei 37 Grad Celsius erfolgte ein Waschschrift, der auch im folgenden Versuchsablauf immer in dreimaliger Wiederholung mit PBS-TWEEN-Lösung durchgeführt wurde.

Inzwischen wurden die Serumverdünnungen jeweils im Verhältnis 1:10, 1:100 und 1:1000 in drei Parallelansätzen vorbereitet, sodaß für die Testung eines Serums neun Küvetten reserviert werden mußten.

Dem Einfüllen der Serumverdünnungen in die Küvetten folgte eine fünfstündige Inkubationszeit bei Zimmertemperatur; dem Absaugen des Küvetteninhalts wurde wiederum ein Waschschrift angeschlossen.

Danach wurde das Enzym-Konjugat (IgM, bzw. IgG) zugegeben. Nach einer Inkubationszeit von weiteren 16 Stunden (in der Regel über Nacht) konnte die Testung, - nach einem weiteren Waschschrift -, mit der Zugabe der Substratlösung weitergeführt werden.

Bei der Testung auf IgG-Antikörper nach einer Inkubationszeit von 60 min (nach 30 min - wegen der schneller eintretenden Farbreaktion bei IgM), jeweils bei 37 Grad Celsius, wurde die Reaktion durch das Zusetzen von 0,05ml einer 3N NaOH-Lösung pro Küvette, gestoppt. Den Extinktionsmessungen ging die Eichung des Photometers mit "Leerküvetten" (Pufferfüllung) auf eine Extinktion von 0.05 voraus.

Die gesammelten Proben erforderten je 18 Testläufe auf IgM- und IgG-Antikörper. Pro Testung konnten ca. 30 Seren untersucht werden. Jeweils 10 Küvetten wurden als "Blank-Werte" (ohne Serumzugabe) mitgeführt.

Um äußere Einflüsse, wie die Temperaturbedingungen im Labor, in jeder Testgruppe gering zu halten, wurden die Seren gleicher Auswertungsgruppen auf die Testläufe verteilt. Bei jedem Test lief ein in den Vorversuchen als solches klassifiziertes und in ausreichender Menge zur Verfügung stehendes positives und ein negatives Kontrollserum mit. Außerdem wurden mehrere Seren wiederholt getestet, um die Reproduzierbarkeit zu überprüfen.

2.4. Statistische Auswertung und Bewertung der Ergebnisse

Von den jeweils 3 Testansätzen pro Serumverdünnung wurde das arithmetische Mittel der Extinktionen errechnet, wobei einzelne Werte, die von zwei anderen erheblich abwichen, konstant nicht einbezogen wurden. Von diesen Mittelwerten wurde der für den jeweiligen Testlauf gültige "Blankwert" subtrahiert. Mit diesen blankbereinigten Daten wurden die statistischen Gruppenvergleiche durchgeführt. Für jede der ausgewerteten Gruppen wurde das arithmetische Mittel, der Gruppenmedian, Minimum und Maximum berechnet (s. Tabelle 8 im Anhang).

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe eines Computers nach dem Verfahren nach Kruskal-Wallis für unverbundene Stichproben, mit dem zur Analyse der Testresultate die jeweiligen Rangsummen der Gruppen errechnet und über die Prüfgröße das Signifikanzniveau festgelegt wird.

Da sich die Extinktionswerte (zumindest im linearen Meßbereich) proportional zu den Antikörpertitern darstellten, kann von einer quantitativen Auswertung gesprochen werden. Um die Vergleichbarkeit mit früheren Arbeiten aufrechtzuerhalten (53), wurde auch eine semiquantitative Bewertung der Ergebnisse nach folgendem Schema durchgeführt:

Extinktionswerte bei der Verdünnungsstufe

$1:10 < 1.000$ und $1:100 < 0.500$

entspricht einem negativen "-" Antikörpergehalt des Serums.

Extinktionswerte bei der Verdünnungsstufe
1:10 im Grenzbereich zu den oben genannten Werten
entspricht einem fraglich positiven "(+)"
Antikörpergehalt.

Extinktionswerte bei der Verdünnungsstufe 1:10 > 1.000
und 1:100 > 0.500
entspricht einem positiven "+" Antikörpergehalt.

Extinktionswerte bei der Verdünnungsstufe 1:10 > 2.000
und 1:100 > 1.000 entspricht einem stark positiven "++"
Antikörpergehalt des Serums.

Die Verdünnungsstufe 1:1000 wurde hier nicht berücksichtigt, da eine Differenzierung der Ergebnisse auf dieser Verdünnungsstufe nicht sicher möglich war.

Die in den Vorversuchen angelegte Testung von Zwischenstufen in der Verdünnung zwischen 1:10 und 1:100 erbrachte für den semiquantitativen Bewertungsmaßstab keine Zusatzinformation und erwies sich für die Durchführung einer sehr umfangreichen prospektiven Studie im gegebenen Zeitrahmen als zu aufwendig.

3. Ergebnisse

3.1. Chirurgische Patienten

3.1.1. Vergleiche prä- und postoperativer Gruppen

In diesem Teil der Studie wurden insgesamt 69 Patienten getestet. Von jedem Patienten wurden mindestens einmal die Lipoid-A-Antikörper vor der Operation (Hauptgruppe "H0") bestimmt. Die gleichen Patienten wurden dann nach dem chirurgischen Eingriff im Verlauf erfaßt und in einer ersten postoperativen Phase (Zeitraum 1-4 Tage nach der Operation, Hauptgruppe "H1") und wenn möglich im Zeitraum von 10-14 Tagen nach der Operation (Hauptgruppe "H3") nochmals erfaßt.

Desweiteren wurden Untergruppen einmal nach der "Malignität der zugrundeliegenden Krankheit" und nach dem Infektionsrisiko gebildet. Eine vergleichende Untersuchung verschiedener Altersgruppen und eine Auftrennung nach Geschlechtern wurde angeschlossen.

Im Anhang (Tabellen 1-10) finden sich detaillierte Aufstellungen über Alter, Geschlecht, Art des operativen Eingriffs und semiquantitative Beurteilung des Antikörpergehaltes (Tab.1-3), die Originaldaten, sowie die relativen Häufigkeiten in den einzelnen Gruppen als Blockzeichnungen (Tab.7: Abbildungen Nr. 1-24), die statistische Gruppenbeschreibung (Tab.8) und die Liste der durchgeführten statistischen Vergleiche unter Angabe des Signifikanzniveaus (Tab.9).

Die Untersuchung der Hauptgruppen erbrachte folgende

Verteilung der relativen Häufigkeiten in der semiquantitativen Beurteilung des Antikörpergehaltes der Seren: IgM-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	++ (%)	+++ (%)
H0 (Abb.1)	81,2	5,8	7,2	5,8
H1 (Abb.2)	90	-	6,7	3,3
H3 (Abb.3)	78,4	-	8,1	13,5

Im statistischen Vergleich (Tab.9; vgl. Nr.1-6) ergab sich bei den Patienten im präoperativen Stadium kein Unterschied zur Kontrollgruppe. Dagegen lagen die direkt postoperativen Werte insgesamt hoch signifikant niedriger als die Kontrollen. Diese hohe Signifikanz zeigte sich auch bei der direkten Gegenüberstellung der Gruppe H0 mit der Gruppe H1. Bei der Untersuchung im dritten Zeitabschnitt war wiederum kein Unterschied im Vergleich zu den Kontrollen nachweisbar.

Deutliche Anstiege über das Niveau der präoperativen Antikörpertiter hinaus (Wechsel in der semiquantitativen Bewertungsstufe) konnten nur in zwei Fällen beobachtet werden.

In einem Fall handelte es sich um die Ausräumung eines retroperitonealen Osteomyelitisherdes, wobei der Antikörpergehalt präoperativ eindeutig als negativ und 13 Tage nach der Operation als stark positiv einzustufen war. Sofort postoperativ war eine Antibiotikabehandlung mit therapeutischem Wirkungsspektrum im gram-negativen Bereich der bakteriellen Infektionen eingeleitet worden; eine klinisch manifeste Infektion wurde nicht beobachtet.

Im zweiten Fall stiegen nach der Operation eines Bauch-aortenaneurysmas am 13. postoperativen Tag die Antikörperwerte von negativ auf positiv an, ebenfalls ohne Dokumentation einer klinisch manifesten Infektion. Bei beiden Patienten lag keine maligne Grunderkrankung vor.

IgG-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	++ (%)	+++ (%)
H0 (Abb.1)	87	1,4	8,7	2,9
H1 (Abb.2)	91,8	0	4,9	3,3
H3 (Abb.3)	89,2	-	5,4	5,4

Die IgG-Werte ließen im Vergleich mit der Kontrollgruppe bereits präoperativ einen Trend zu niedrigeren Werten erkennen. Direkt postoperativ war der Unterschied, wie im IgM-Bereich, statistisch hoch signifikant. Auch hier glichen sich die in der 3.Phase untersuchten Werte der präoperativen Ausgangssituation an.

Ein wesentlicher Anstieg postoperativ über das Niveau der IgG-Titer präoperativ hinaus zeigte sich in keinem Einzelfall.

Ergebnisse der Unterteilung nach Untergruppen:

Die Hauptgruppen H0, H1 und H3 wurden jeweils nach dem Risiko der zugrundeliegenden Krankheit für Infektion bzw. Schwachung des Immunsystems unterteilt; dabei wurden Erkenntnisse aus den Arbeiten der Forschungsgruppen von Freid, Kreger, und Ziegler (22,38,39,104)

herangezogen. So wurden in die Kategorie "M2" Patienten eingeteilt, bei denen bei der Operation Metastasen, weite Infiltration ins umliegende Gewebe, ausgedehnte Lymphknotenbeteiligung, ein Carcinomrezidiv und/oder eine Niereninsuffizienz vorlagen. Patienten mit malignen Erkrankungen des hämatologischen Systems wurden nicht in die Studie miteinbezogen.

Die Untergruppe "M1" umfaßt alle Patienten, bei denen ein solider maligner Tumor diagnostiziert und die Operation als kurative Therapie mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit in Aussicht gestellt werden konnte.

Die in der Kategorie "M0" subsummierten Patienten boten zum Zeitpunkt der Operation keinen Anhalt für eine maligne Grunderkrankung.

IgM-Antikörperbestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	++ (%)	+++ (%)
M2H0 (Abb.10)	96,3	3,7	-	-
M2H1 (Abb.11)	100	-	-	-
M2H3 (Abb.12)	100	-	-	-

	"-" (%)	(+) (%)	++ (%)	+++ (%)
M1H0 (Abb.7)	69,2	-	15,4	15,4
M1H1 (Abb.8)	75	-	16,6	8,4
M1H3 (Abb.9)	75	-	-	25

	"-" (%)	(+) (%)	+ (%)	++ (%)
MOH0 (Abb.4)	72,4	10,35	10,35	6,9
MOH1 (Abb.5)	88	-	8	4
MOH3 (Abb.6)	54	-	23	23

Im statistischen Vergleich (Tab.9; vgl. Nr.7-33) lagen die Patienten mit einer malignen Erkrankung der Kategorie M2 bereits präoperativ signifikant niedriger als die Kontrollen; im Vergleich zu den postoperativen Werten sogar hochsignifikant. Kein Unterschied zeigte sich prä- und postoperativ (H3) bei den Gruppen M0 und M1 im Vergleich zur Kontrollgruppe, wogegen bei der direkt postoperativen Gruppe MOH1, wie bei der Hauptgruppe H1 ein Abfall gegenüber der präoperativen Situation im Vergleich zu den Kontrollen nachweisbar war.

IgG-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	+ (%)	++ (%)
M2H0 (Abb.10)	92,6	-	7,4	-
M2H1 (Abb.11)	92	-	4	4
M2H3 (Abb.12)	93,7	-	-	6,3

	"-" (%)	(+) (%)	+ (%)	++ (%)
M1H0 (Abb.7)	77	7,65	15,35	-
M1H1 (Abb.8)	91,6	-	8,4	-
M1H3 (Abb.9)	87,5	-	12,5	-

	"-" (%)	(+) (%)	+ (%)	++ (%)
MOH0 (Abb.4)	86,2	-	6,9	6,9
MOH1 (Abb.5)	92	-	4	4
MOH3 (Abb.6)	84,6	-	7,7	7,7

Bei den IgG-Werten ergab sich bei der Gruppe M2H0 im Vergleich zu den Kontrollen ein Trend zu niedrigeren Werten, in der direkt postoperativen Phase ein signifikanter Unterschied, der sich in der 2. postoperativen Phase wiederum den präoperativen Ausgangswerten näherte. Bei der Gruppe M1H1 wurde analog der Gesamtgruppe H1 wiederum im Vergleich zu den Kontrollen ein Absinken der Werte gegenüber der präoperativen Situation als statistisch signifikant erfaßt.

Die Gruppen MOH0 und M1H0 lagen im IgM-Bereich signifikant höher als die Patienten mit malignen Erkrankungen der Kategorie M2; postoperativ war ebenfalls ein Trend zu niedrigeren Werten bei der Gruppe M2H3 nachweisbar (s.Tabelle 9: Vergleiche Nr.25-33).

Unterteilung in Untergruppen nach bestehendem Zusatzrisiko:

Zunächst wurde eine Gruppe aus Patienten gebildet, die sich einer Operation mit "Eröffnung einer Körperhöhle" unterziehen mußten.

Eine weitere Differenzierung zwischen Operationen im Thoraxbereich oder nach den einzelnen gastrointestinalen Abschnitten hatte sich in der statistischen Voruntersuchung als unergiebig erwiesen und unterblieb

daher für die endgültige Auswertung. Zunächst bei der Hauptgruppeneinteilung miterfaßte "weniger gravierende Eingriffe", wie z.B. Cholecystektomien oder transanale Abtragungen wurden hier, -auch mitbedingt durch die kürzere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus-, nicht mehr mitberücksichtigt.

Die Untergruppe, im folgenden Text als R1R2 (zusammengezogen aus Operationen ohne Beteiligung des Gastrointestinaltrakts R1 und mit Eröffnung des Gastrointestinaltrakts R2) bezeichnet, wurde einer Gruppe von Patienten gegenübergestellt ("R3-I"), die zusätzlich entweder bereits präoperativ an klinisch manifesten Infektionen litt, oder die eine längere Intensivtherapie (Blasenkatheter, Zentraler Venenkatheter oder Intubation) hinter sich hatten.

Ergebnisse der IgM-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	+ (%)	++ (%)
R1R2H0 (Abb.13a)	88	2,4	9,6	-
R1R2H1 (Abb.14a)	91,9	-	8,1	-
R1R2H3 (Abb.15a)	91,3	-	8,7	-

Präoperativ ergab sich im statistischen Vergleich (Tab.9; vgl. Nr.37-39) kein Unterschied zu der Kontrollgruppe. Postoperativ lagen die Werte bei der 1. Testung hochsignifikant, bei der 2. Testung signifikant niedriger als die Kontrollen. Die präoperative Gruppe (Tab.9; vgl. Nr.46-48) erwies sich als signifikant höher liegend als die direkt postoperativ entnommenen Proben.

	"-" (%)	(+) (%)	+	++ (%)
R3I-H0 (Abb.13)	52,6	15,8	10,5	21,1
R3I-H1 (Abb.14)	75	-	12,5	12,5
R3I-H3 (Abb.15)	57,1	-	14,3	28,6

Bei dieser Gruppe war kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Kontrollen nachweisbar (Tab.9; vgl.Nr.34-36).

Ergebnisse der IgG-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	+	++ (%)
R1R2H0 (Abb.13a)	92,8	2,4	4,8	-
R1R2H1 (Abb.14a)	94,6	-	5,4	-
R1R2H3 (Abb.15a)	95,7	-	-	4,3

Im Vergleich zu den Kontrollen war der Prozentsatz der positiven Werte durchwegs niedriger, was auch im statistischen Vergleich (Tab.9;vgl.Nr.37-39) zum Ausdruck kam.

	"-" (%)	(+) (%)	+	++ (%)
R3I-H0 (Abb.13)	73,7	-	15,8	10,5
R3I-H1 (Abb.14)	81,25	-	12,5	6,25
R3I-H3 (Abb.15)	78,6	-	14,3	7,1

Auch im IgG-Bereich ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zu den Kontrollen.
(Tab.9;vgl. Nr.34-36)

Vergleicht man die präoperativen Untergruppen im IgG-Bereich, so resultiert aber ein statistisch signifikanter Unterschied: und zwar liegen die Werte der Gruppe mit den oben beschriebenen Zusatzrisiken (R3I-H0) präoperativ höher als die Gruppe ohne spezielle Zusatzrisiken (R1R2H0). Postoperativ war dies statistisch nicht relevant (Tab.9;vgl. Nr.40-42).

Unterteilung der Untergruppe mit Zusatzrisiken (R3-I):

Nimmt man eine genauere Betrachtung der Gruppe mit Zusatzrisiken vor, so handelte es sich bei der ersten Untergruppierung um zehn Patienten, bei denen präoperativ eine gram-negative Infektion nachweisbar war ("R3INF"), und zwar in drei Fällen ein Harnwegsinfekt, einmal eine Pyelonephritis, bei vier Fällen eine Pneumonie und zweimal eine Peritonitis. Davon zeigten vier Fälle postoperativ einen septischen Verlauf (einer der Harnwegsinfekte, eine der Pneumonien und die zwei Peritonitisfälle).

Die zweite Untergruppe der Patienten mit Zusatzrisiken bestand aus präoperativ länger unter Intensivtherapie stehenden Patienten, die erfahrungsgemäß besonders für eine nosokomiale Infektion prädisponiert sind, oder die an einer Infektion nicht gram-negativer Genese litten ("R3INT"). In vier der neun Fälle wurde postoperativ eine gram-negative Infektion festgestellt (einmal Nachweis einer Bakteriämie in der Blutkultur, einmal als Drainageinfektion, zweimal mittels endotrachealer Absaugung). Bei zwei von diesen Patienten kam es zu septischen Komplikationen im weiteren Verlauf.

Ergebnisse der IgM-Bestimmungen:

	"-" (%)	(+) (%)	+	++ (%)

R3INFH0 (Abb.16)	20	30	10	40
R3INFH1 (Abb.17)	62,5	-	12,5	25
R3INFH3 (Abb.18)	37,5	-	12,5	50

Präoperativ lagen im Vergleich zu den Kontrollen hoch signifikant höhere Titer vor. In der ersten postoperativen Phase war dies nicht mehr nachweisbar, dagegen war dieser Unterschied in der zweiten postoperativen Phase wieder signifikant (Tab.9; vgl. Nr. 49-51).

IgG-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	+	++ (%)

R3INFH0 (Abb.16)	60	-	10	30
R3INFH1 (Abb.17)	87,5	-	-	12,5
R3INFH3 (Abb.18)	62,5	-	12,5	25

Im Vergleich zu den Kontrollen ergab sich bei der IgG-Bestimmung kein signifikanter Unterschied (Tab.9; vgl. Nr. 49-51).

IgM-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	++ (%)	+++ (%)
R3INTHO (Abb.19)	88,9	-	11,1	-
R3INTH1 (Abb.20)	87,5	-	12,5	-
R3INTH3 (Abb.21)	83,3	-	16,7	-

IgG-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	++ (%)	+++ (%)
R3INTHO (Abb.19)	88,9	-	-	11,1
R3INTH1 (Abb.20)	87,5	-	12,5	-
R3INTH3 (Abb.21)	100	-	-	-

Im IgM-Bereich ergab sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Kontrollen; es war jedoch ein Trend zu niedrigeren Werten zu erkennen. Die IgG-Werte lagen in der zweiten postoperativen Phase signifikant niedriger als die Kontrollen (Tab.9;vgl.Nr.52-54).

Zusätzlich wurde eine Gruppe aus der Gesamtmenge der Patienten gebildet, bei denen postoperativ eine Infektion klinisch manifest wurde ("IP" -Abb.22,23,24). Von diesen zehn Patienten litten alle an malignen Tumoren des Gastrointestinaltrakts (5 der Kategorie "M1", 5 der Kategorie "M2"). Dreimal wurde ein Harnwegsinfekt, viermal eine Pneumonie, zweimal eine Cholangitis und einmal eine Drainageinfektion diagnostiziert).

Im Vergleich zur präoperativen Situation ließ sich nur in zwei Fällen ein geringer Anstieg der IgM-Antikörper-

werte, in einem Fall der IgG-Antikörper nachweisen. Die Gesamtgruppe zeigte präoperativ im Vergleich zu den Kontrollen einen Trend zu niedrigeren Werten im IgG-Bereich, der direkt postoperativ signifikant war; postoperativ zusätzlich einen Trend zu niedrigeren IgM-Werten (Tab.9;vgl.Nr.55-57).

Diese Gruppe lag bezüglich der IgM-Antikörperwerte prä- und postoperativ in der zweiten Phase niedriger als die Gruppe mit präoperativen gram-negativen Infektionen. Im IgG-Bereich ergab sich kein signifikanter Unterschied (Tab.9;vgl.Nr.58-60).

Unterteilung nach Altersgruppen:

Die erste Gruppierung ("CA1") setzte sich aus den präoperativ untersuchten Patienten zusammen, die sich in einem Lebensalter unter 40 Jahren befanden, die mittlere Gruppe ("CA2") war über 40 und unter 65, die Patienten der Gruppe "CA3" über 65 Jahre alt.

IgM-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	+ (%)	++ (%)
CA1	75	8,4	-	16,6
CA2	83,8	2,7	10,8	2,7
CA3	85	5	5	5

IgG-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	+ (%)	++ (%)
CA1	91,7	-	-	8,3
CA2	89,2	2,7	8,1	-
CA3	80	-	15	5

Weder im Vergleich zu den Kontrollen noch im statistischen Vergleich der Gruppen untereinander ergaben sich signifikante Unterschiede (Tab.9;vgl.Nr.65-72).

Ergebnisse der Aufteilung nach Geschlecht:

In der Gesamtgruppe waren von den 69 präoperativ untersuchten Patienten 28 weiblich und 41 männlich.

IgM-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	+ (%)	++ (%)
Cw	78,5	3,6	7,2	10,8
Cm	82,9	7,3	7,3	2,4

IgG-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	+ (%)	++ (%)
Cw	82,15	-	10,7	7,15
Cm	90,2	2,4	7,3	-

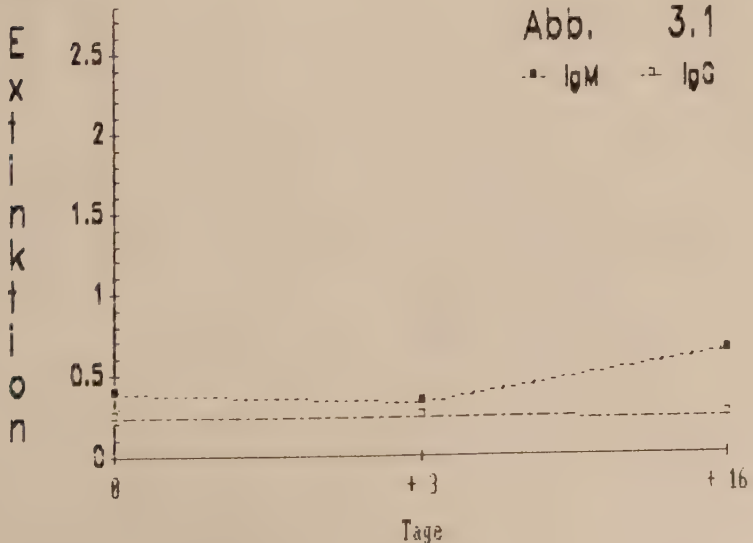
Weder bei den IgM-, noch bei den IgG-Werten ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede (Tab.9;vgl.Nr.64).

3.1.2. Septische Krankheitsverläufe: Kasuistik und Lipoid-A-Antikörpertiter im Verlauf

Drei Patienten mit Sepsissymptomatik und Bestätigung der Diagnose durch eine positive Blutkultur:

Erster Patient:

Der 54jährige Patient (Zustand nach Bilroth II) war nach Anlage eines Coloninterponats wegen eines ausgedehnten Ösophaguscarcinoms längere Zeit intubiert und stand unter Antibiotikatherapie. Am zweiten postoperativen Tag eines Eingriffs wegen teilweiser Nekrotisierung des Interponats waren Pseudomonaden in der Blutkultur nachweisbar. Bei Sepsisbeginn zeigten sich Leukozytenzahlen über 15000, sowie ein Thrombozytensturz. Der Patient erholte sich langsam bis zum 16. postoperativen Tag, wobei sich das Blutbild normalisierte und die Antibiotikatherapie abgesetzt werden konnte.



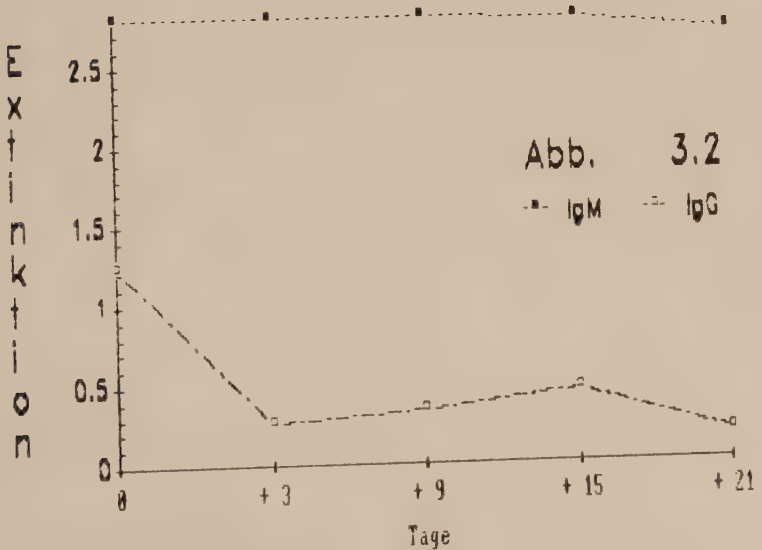
Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

	IgM		IgG	
1. Testung (praoperativ)	0.377	-	0.235	-
+ 3 Tage (postoperativ)	0.317	-	0.231	-
Sepsisbeginn				
+ 16 Tage (postoperativ)	0.618	-	0.221	-

Die Werte der Antikörpertestung lagen während des Untersuchungszeitraums im negativen Bereich.

Zweiter Patient:

Bei der 58jährigen Patientin mit einem mäßig differenzierten Adenocarcinom des Rectums, die präoperativ unter rezidivierenden Harnwegsinfekten litt, ergab sich nach der tiefen anterioren Resektion als Komplikation eine Nahtinsuffizienz mit langwieriger Fistelung. Ab dem 15. postoperativen Tag zeigte sich unter Antibiotikatherapie eine Sepsissymptomatik mit intermittierendem Fieber und Schüttelfrost, die rasch wieder abklang. In der Blutkultur wurden E.Coli-Bakterien nachgewiesen.



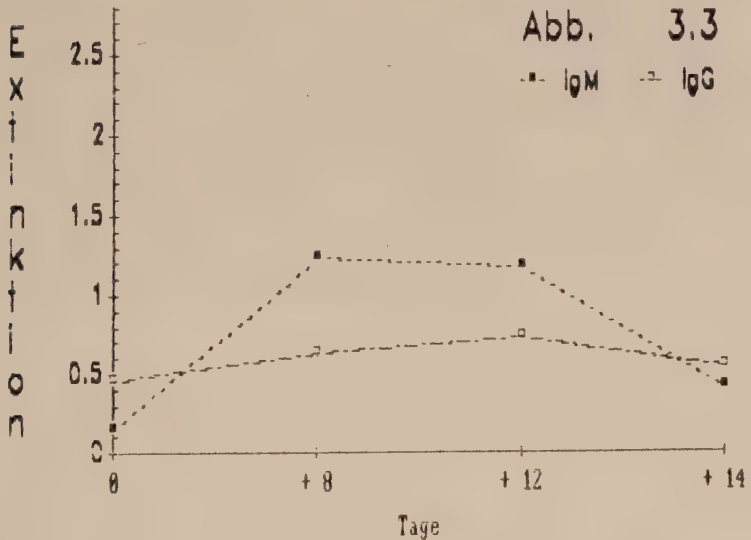
Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

	IgM		IgG	
1. Testung (präoperativ)	2.811	++	1.238	+
+ 3 Tage (postoperativ)	2.811	++	0.262	-
+ 9 Tage "	2.810	++	0.335	-
+ 15 Tage (Sepsisbeginn)	2.794	++	0.454	-
+ 21 Tage (postoperativ)	2.705	++	0.181	-

Die präoperativ erhöhten IgG-Werte fielen postoperativ bis auf das Blankniveau ab, während die stark positiven IgM-Werte persistierten.

Dritter Patient:

Bei der 54jährigen Patientin, die sich nach einem Verbrennungstrauma auf der Intensivpflegestation befand, entwickelte sich eine gram-negative Sepsis (vorwiegend *Pseudomonas* in der Blutkultur). Die Patientin wurde nach 14 Tagen in gutem Allgemeinzustand in eine Klinik am Heimatort verlegt.



Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

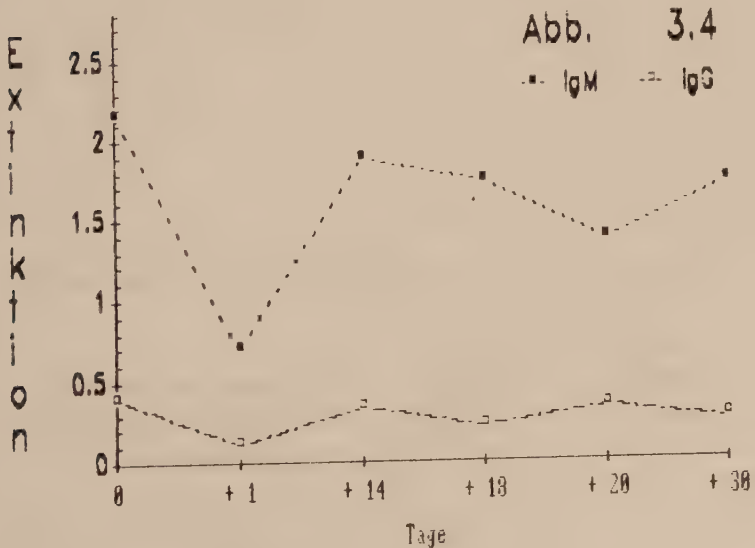
	IgM		IgG	
1. Testung (Sepsisbeginn)	0.153	-	0.457	-
+ 8 Tage	1.230	+	0.633	-
+ 12 Tage	1.170	+	0.735	-
+ 14 Tage	0.407	-	0.544	-

Die IgM-Antikörper stiegen eine Woche nach Ausbruch der Sepsis an und waren zwei Wochen später in der Genesungsphase bereits nicht mehr nachweisbar. Im IgG-Bereich zeigte sich parallel zum IgM-Anstieg eine nur geringfügige Erhöhung. Bei der Patientin war eine Hypogammaglobulinämie diagnostiziert worden.

Patienten mit Sepsissymptomatik und hoher Evidenz der gram-negativen Genese aus dem klinischen Bild und dem Nachweis der Erreger im Infektionsherd (negative Blutkultur durch Antibiotikatherapie erklärbar):

Vierter Patient:

Bei dem 69jährigen Patienten wurde 10 Tage nach einer Rohrprothesenimplantation bei Bauchaortenaneurysma, wegen einer Rektumperforation ein Anus praeter angelegt. Die bakterielle Testung ergab eine E.Coli-Infektion der Bauchhöhle. Bei der endotrachealen Absaugung waren Pseudomonas-Bakterien nachweisbar. Nach Thrombozytensturz und Leukozytose entwickelte sich bei sinkenden Temperaturen eine progrediente Leber- und Niereninsuffizienz. Am 32. Tag nach der Infektion trat wegen Multiorganversagens der Tod ein.



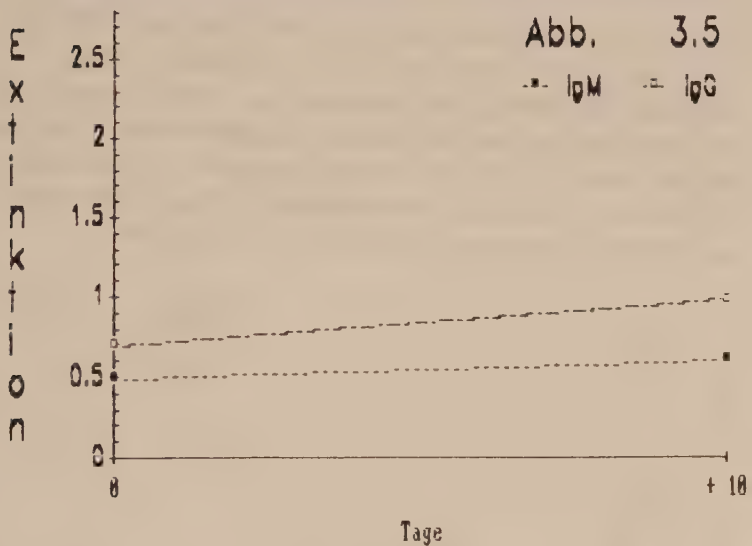
Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

	IgM		IgG	
1. Testung (präoperativ)	2.168	+	0.399	-
+ 1 Tag (postoperativ)	0.698	-	0.122	-
Sepsisbeginn				
+ 14 Tage (postoperativ)	1.879	+	0.344	-
+ 18 Tage "	1.730	+	0.219	-
+ 20 Tage "	1.366	+	0.344	-
+ 30 Tage "	1.724	+	0.259	-

Die IgM-Werte blieben bis auf ein postoperatives Absinken konstant im positiven Bereich; die IgG-Werte waren durchgehend negativ.

Fünfter Patient:

Bei der 59jährigen Patientin wurde nach einem hochfieberhaften Verlauf unter Antibiotikatherapie am 8. postoperativen Tag nach Gastrektomie und Splenektomie eine Revision des Wundgebiets vorgenommen. Bei der bakteriologischen Testung wurde ein Pseudomonasbefall der Bauchhöhle nachgewiesen. Während der langwierigen Genesungsphase blieben die Kreatininwerte erhöht.



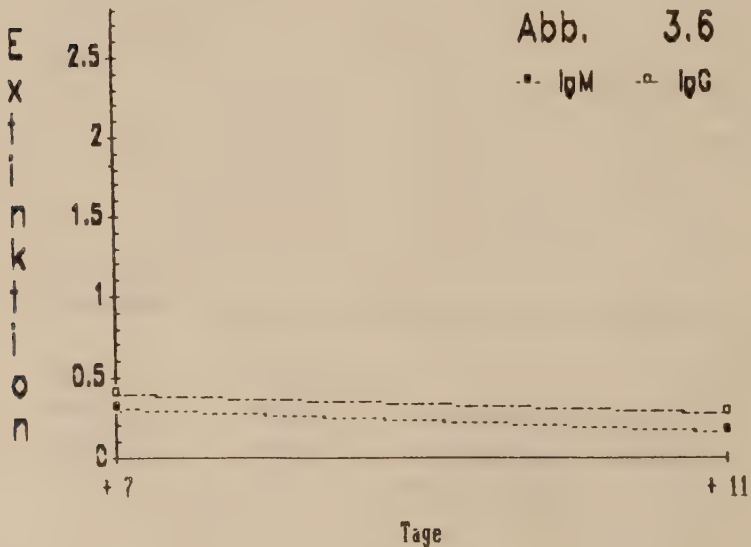
Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

	IgM		IgG	
1. Testung (präoperativ)	0.479	-	0.685	-
+ 10 Tage (postoperativ)	0.596	-	0.974	(+)
Sepsisbeginn				

Während ein evtl. zu erwartender IgM-Anstieg nicht erfaßt werden konnte, näherten sich die IgG-Werte zum Zeitpunkt der Abnahme der Blutkultur bei Beginn der septischen Komplikationen dem positiven Bereich.

Sechster Patient:

Der 60jährige Patient erlitt wegen eines perforierten Ulcus duodeni und nach erfolgter Vagotomie, Ulcus-excision und Pyloroplastik einen septischen Schock. Im Wundabstrich wurden Enterokokken nachgewiesen. Die Infektion wurde in wenigen Tagen überwunden; die bereits präoperativ erhöhten Kreatininwerte stiegen weiterhin an, sodaß der Patient dialysepflichtig wurde.



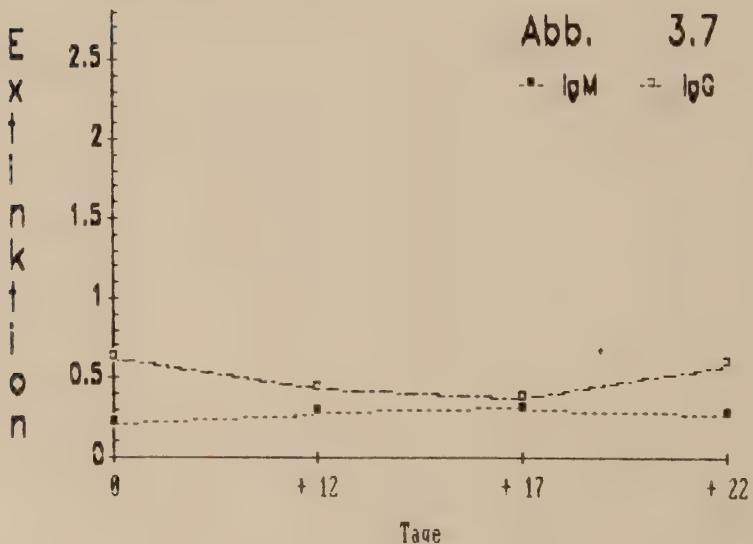
Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

	IgM		IgG	
1. Testung (/ Tage	0.304	-	0.399	-
postoperativ)				
+ 11 Tage	0.162	-	0.274	-

Die Antikörper blieben in dem kurzen Beobachtungs-
zeitraum vor der Verlegung des Patienten im negativen
Bereich.

Siebter Patient:

Es handelte sich um einen 20jährigen polytraumatisierten Patienten, der nach mehreren operativen Eingriffen unter Langzeitbeatmung eine Pneumonie entwickelte und eine Sepsissymptomatik zeigte. Die endotracheale Absaugung ergab einen *Pseudomonas*-Befall; später wurden zusätzlich *Proteus mirabilis* und Legionellen nachgewiesen. Zudem wurde eine pseudomembranöse Ileitis diagnostiziert. Nach einer Lavage und einer okzipitalen Wundrevision zeichnete sich ein hochfieberhafter Verlauf mit Leukozytose und extremer Linksverschiebung ab, die sich bis zum 11. postoperativen Tag normalisierte, wobei febrile Temperaturen bestehenblieben.



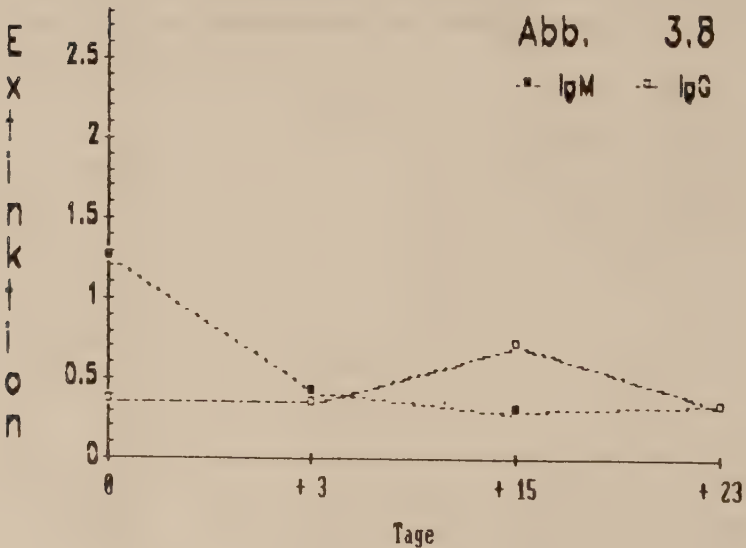
Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

	IgM		IgG	
1. Testung (präoperativ)	0.213	-	0.620	-
+ 12 Tage (Sepsis)	0.272	-	0.427	-
+ 17 Tage	0.296	-	0.372	-
+ 22 Tage	0.271	-	0.582	-

Die Werte der Antikörpertestung blieben während des Untersuchungszeitraums im negativen Bewertungsbereich.

Achter Patient:

Die 13jährige Patientin, bei der nach einem Unfall ein hoher Querschnitt bestand und bei der sich nach offener Peritonitisbehandlung am 9. postoperativen Tag nach ventraler Spondylodese extrem hohes Fieber entwickelte, zeigte nur langsame Erholung von der Infektion. Der Abstrich aus der Bauchhöhle ergab Pseudomonas-, Klebsiellen- und Enterokokkenbeteiligung. Die Leukozytose, die Linksverschiebung und das Fieber bildeten sich erst nach einem Krankheitsverlauf von 30 Tagen zurück.



Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

	IgM		IgG	
1. Testung (präoperativ)	1.246	+	0.345	-
+ 3 Tage (postoperativ)	0.417	-	0.340	-
+ 15 Tage "	0.290	-	0.699	-
+ 23 Tage "	0.330	-	0.318	-

Präoperativ war der IgM-Wert positiv, sank jedoch postoperativ in den negativ zu bewertenden Bereich ab. Die IgG-Werte blieben negativ.

Insgesamt betrachtet waren nur in einem einzigen Fall nach Ausbruch der Sepsis fraglich positive Lipoid-A-Antikörper-Werte im IgG-Bereich nachweisbar. Bei zwei Patienten persistierten die IgM-Antikörper, bei einem Patienten waren IgM-Antikörper im Zeitraum zwischen 8 und 10 Tagen nachweisbar und in zwei Fällen zeigte sich ein Abfall der IgM-Antikörper postoperativ, was mit dem Zeitpunkt des Beginns der septischen Komplikationen zusammenfiel.

3.2 Morbus Crohn

3.2.1 Ergebnisse der Querschnittsuntersuchung

Die Gesamtgruppe "MC1" umfaßt 52 Patienten; davon waren 27 weiblichen und 25 männlichen Geschlechts. Der Altersmittelwert betrug 33,6 Jahre, mit einem Minimum von 17 und einem Maximum von 72 Jahren.

Die Auflistung nach Alter und Geschlecht, sowie die semiquantitative Bewertung des Lipoid-A-Antikörpergehaltes der Seren finden sich, wie auch die Originaldaten, für die Patienten im inaktiven Stadium der Krankheit in der Tabelle 4, und für die Patienten im aktiven Stadium in der Tabelle 5 des Anhangs.

Die relativen Häufigkeitsverteilungen positiver und negativer Bewertungsstufen der einzelnen Untergruppen sind in der Tabelle 7 (Abb.25-38) als Blockbildzeichnungen dargestellt, die statistische Gruppenbeschreibung und die Liste der durchgeführten Vergleiche unter Angabe des Signifikanzniveaus finden sich in den Tabellen 8 und 9 des Anhangs.

Bei der Testung der Gesamtgruppe (jeweils ein Serum der gesamten untersuchten Patienten) ergab sich bei der semiquantitativen Bewertung folgende Verteilung der relativen Häufigkeiten:

IgM-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	++ (%)	+++ (%)
MC1 (Abb.25)	69,2	3,9	23	3,9

IgG-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	++ (%)	+++ (%)
MC1 (Abb.25)	69,2	7,7	15,4	7,7

Beim Vergleich mit der Kontrollgruppe ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tab.9; vgl.Nr.73).

Bestimmung der Lipoid-A-Antikörper in Relation zur Zeit nach dem Bestehen der Krankheit:

Aus der Gesamtmenge der Morbus-Crohn-Patienten wurden drei Untergruppen erstellt: Eine Gruppe ("MC2"), bei welcher der Krankheitsbeginn nach Aktenlage weniger als zwei Jahre zurücklag, eine Gruppe ("MC3") mit Krankheitsbeginn vor mehr als zwei, aber weniger als fünf Jahren und eine Gruppe ("MC4"), bei denen der Krankheitsverlauf schon über zehn Jahre dokumentiert war.

Ergebnisse der IgM-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	++ (%)	+++ (%)
MC2 (Abb.26)	75	-	16,7	8,3
MC3 (Abb.27)	55,6	-	44,4	-
MC4 (Abb.28)	77,8	-	22,2	-

Ergebnisse der IgG-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	++ (%)	+++ (%)
MC2 (Abb.26)	58,3	16,7	-	25
MC3 (Abb.27)	88,9	-	11,1	-
MC4 (Abb.28)	66,7	11,1	-	22,2

Die Unterschiede in der prozentualen Häufigkeitsverteilung erwiesen sich als statistisch nicht signifikant. (Tab.9; vgl.Nr.74-76).

Einteilung nach zum Zeitpunkt der Untersuchung vorhandenen Entzündungsparametern:

Aus der Gesamtmenge der Morbus-Crohn-Patienten, wurde die Untergruppe von Seren zusammengefaßt (Gruppe "MC5"), bei denen zum Zeitpunkt der Blutabnahme gleichzeitig Entzündungsparameter eindeutig nachweisbar waren (Leukozytose, BSG-Beschleunigung und/ oder entzündungsspezifische Veränderungen der Serumelektrophorese) und einer Untergruppe ("MC6") gegenübergestellt, bei der dies nicht der Fall war.

Ergebnisse der IgM-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	++ (%)	+++ (%)
MC5 (Abb.29)	80,5	2,8	16,7	-
MC6 (Abb.30)	62,1	3,4	27,6	6,9

Ergebnisse der IgG-Bestimmung:

	"-" (%)	(+) (%)	++ (%)	+++ (%)
MC5 (Abb.29)	77,8	2,8	8,3	11,1
MC6 (Abb.30)	62,1	3,4	27,6	6,9

Die Unterschiede in der prozentualen Häufigkeitsverteilung erwiesen sich als statistisch nicht signifikant (Tab.9; vgl.Nr.77-78).

Einteilung der Untergruppen nach dem Stadium der Krankheit:

Eine Untergruppierung wurde nach dem Stadium der Krankheit vorgenommen, in dem sich die Patienten zum Zeitpunkt der Blutabnahme befanden. Die Gruppe der Patienten im aktiven Stadium (Aktivitätsindex nach Best et al. AI >150) wurde nochmals unterteilt in eine Gruppe ("MC7"), bei der die Lokalisation des Befalls im terminalen Ileum festgestellt wurde und einer Gruppe ("MC8") gegenübergestellt, bei denen ein ausgedehnter Colonbefall diagnostiziert worden war.

Die Patienten im inaktiven Stadium wurden entweder der Untergruppe "MC9" (vor weniger als 4 Monaten noch im aktiven Stadium) oder der Untergruppe "MC10" (länger als 4 Monate im inaktiven Stadium) zugeordnet.

IgM-Bestimmung bei den Gruppen im aktiven Stadium:

	"-" (%)	(+) (%)	++ (%)	+++ (%)
MC7 (Abb.31)	30	20	40	10
MC8 (Abb.32)	80	10	10	-

IgG-Bestimmung bei den Gruppen im aktiven Stadium:

	"-" (%)	(+) (%)	++ (%)	+++ (%)
MC7 (Abb.31)	70	-	-	30
MC8 (Abb.32)	100	-	-	-

Der Vergleich der Untergruppen im aktiven Stadium der Krankheit ergab einen statistisch signifikanten Unterschied. Gegenüber den Kontrollen zeichneten sich bei der Gruppe mit vorwiegender Beteiligung des terminalen Ileums (MC7) im IgM-Bereich signifikant höhere, bei der Gruppe mit Colonbeteiligung im IgG-Bereich signifikant niedrigere Werte ab (Tab 9; vgl. Nr.80-81). Im Vergleich der Gruppen MC7 und MC8 untereinander lagen die Werte der Gruppe mit Colonbeteiligung (MC8) sowohl im IgM-, als auch im IgG-Bereich signifikant niedriger (Tab.9; vgl. Nr.84).

IgM-Bestimmung bei den Untergruppen im inaktiven Stadium:

	"-" (%)	(+) (%)	+	++ (%)
MC 9 (Abb.33)	75	5	10	10
MC10 (Abb.34)	80	10	10	-

IgG-Bestimmung bei den Gruppen im inaktiven Stadium:

	"-" (%)	(+) (%)	+	++ (%)
MC 9 (Abb.33)	65	10	20	5
MC10 (Abb.34)	70	10	-	20

Der minimale Trend zu dem aus der Einzelfallbeobachtung vermuteten Anstieg der Antikörper nach dem aktiven Stadium der Krankheit ließ sich mit dieser zeitlichen Untergruppierung statistisch nicht erfassen.

Auch unterschieden sich die inaktiven Morbus-Crohn-Fälle weder im IgG- noch im IgM-Bereich von den Kontrollen (Tab.9; vgl.Nr.82-83,89).

Im Vergleich zu den inaktiven Gruppen lag die Gruppe mit vorwiegender Beteiligung des terminalen Ileums (MC7) im aktiven Stadium der Krankheit bezüglich der IgM-Antikörper gegen Lipoid A signifikant höher (Tab.9; vgl.Nr.84-85). Die Gruppe im aktiven Stadium mit Colonbeteiligung (MC8) war im IgG-bereich signifikant niedriger als die inaktiven Gruppen (Tab.9; vgl. Nr.87-88).

Unterteilung nach der medikamentösen Therapie:

Einer Gruppe von Patienten ("MC11", Tab.7; Abb.35) die unter verschiedener medikamentösen Therapie (Cortikosteroide, Cytostatika und/oder Antibiotika) wurde eine Gruppe ("MC12", Tab.7; Abb.36) gegenübergestellt, die zum Zeitpunkt der Blutabnahme ohne medikamentöse Therapie war.

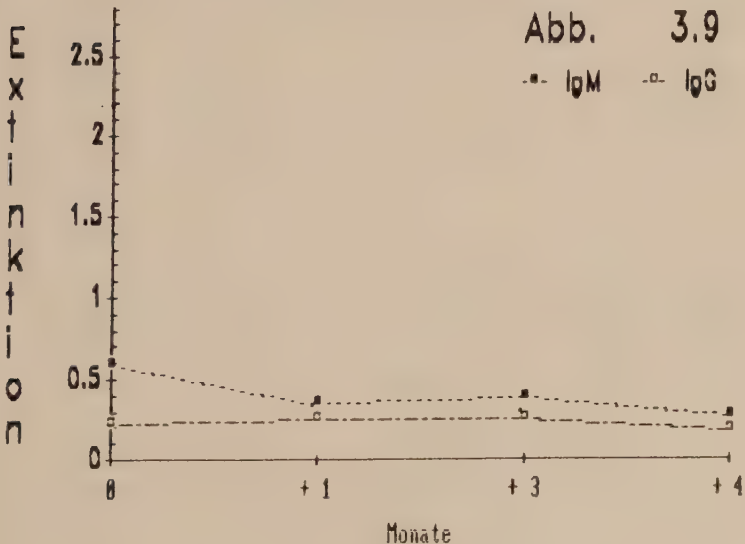
Es waren keine statistisch signifikante Unterschiede herauszuarbeiten (Tab.9; vgl. Nr.91).

Beim Vergleich der Untergruppen ("MC13", Tab.7; Abb.37) mit immunsuppressiver Therapie (Cytostatika, Cortikosteroide) und unter Therapie mit antimikrobieller Komponente ("MC14", Tab.7; Abb.38); (Salazosulfapyridin, Metronidazol) erwies sich der Trend zu höheren Werten der relativen Häufigkeitsverteilung bei den Patienten mit nonimmunsuppressiver Therapie ("MC14") als statistisch nicht signifikant (Tab.9; vgl.Nr.92).

3.2.2. Verlaufsbeschreibung bei mehrfach getesteten Patienten

Erster Patient:

Die Krankheitsbeschwerden bestanden bei dem 41jährigen Patienten seit ca. 5 Jahren. Im 3. Krankheitsjahr wurde wegen massiver Analfisteln ein Anus praeter angelegt; ein Jahr später eine Transversumteilresektion durchgeführt. Bei den ersten zwei Blutabnahmen befand sich der Patient im inaktiven Stadium der Krankheit; zum Zeitpunkt der dritten Blutabnahme traten, bei Rektumderail, zusätzliche Fistelkomplikationen auf. Einen Monat später folgte ein aktives Krankheitsstadium, wobei bei zusätzlich diagnostiziertem Flagellatenbefall mit Metronidazol therapiert wurde.



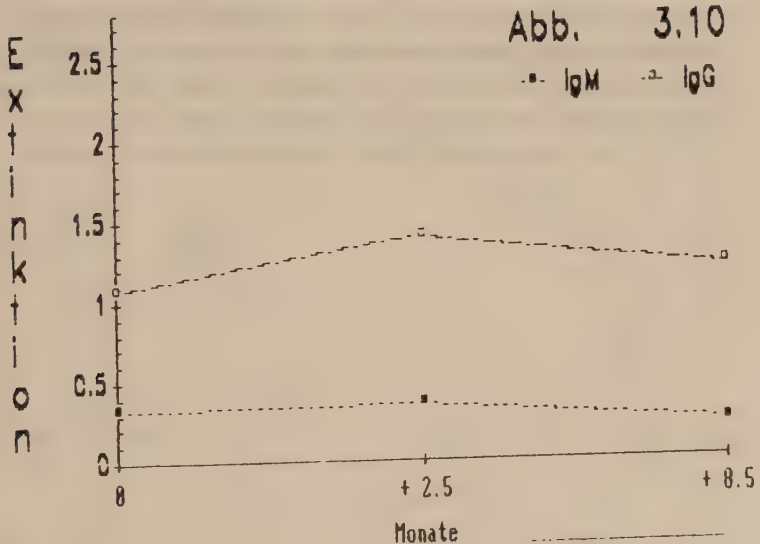
Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

	IgM		IgG		AI
1. Blutabnahme	0.594	-	0.224	-	-
+ 1 Monat	0.350	-	0.248	-	-
+ 3 Monate	0.380	-	0.245	-	-
+ 4 Monate	0.265	-	0.178	-	+

Die Antikörpertiter blieben im inaktiven und zu Beginn des aktiven Stadiums im negativen Bereich.

Zweiter Patient:

Der 33jährige Patient, bei dem die Krankheit seit 13 Jahren bekannt war, stand zum Zeitpunkt der ersten Serumuntersuchung unter Corticosteroidtherapie im aktiven Stadium der Krankheit. Bei Zustand nach Jejunumteilresektion und Hemikolektomie trat zwischen der zweiten und dritten Antikörpertestung eine Stenose im Anastomosenbereich auf, die reseziert wurde. Bei der dritten Testung lag ein Aktivitätsindex unter 150 vor. Bei zusätzlicher Flagellatenbesiedlung wurde mit Metronidazol therapiert.



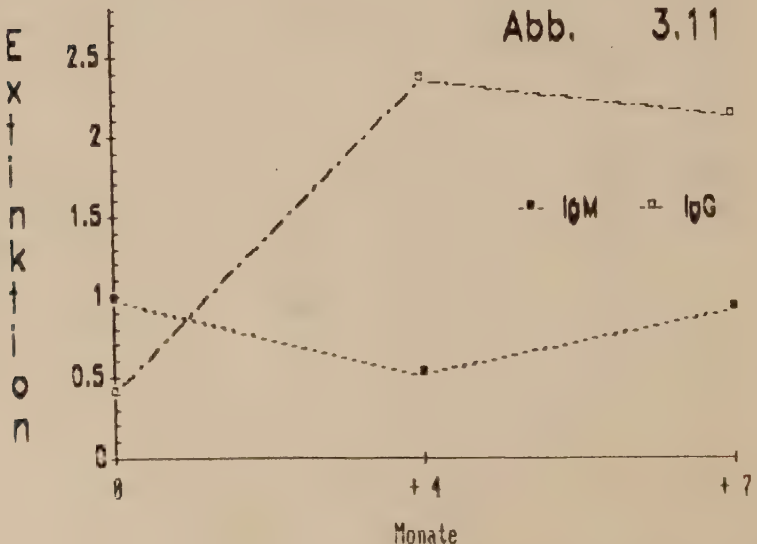
Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

	IgM		IgG	AI
1. Blutabnahme	0.316	-	1.067 (+)	+
+ 2,5 Monate	0.346	-	1.399	+
+ 8,5 Monate	0.222	-	1.208	+

Die IgM-Werte blieben während des Untersuchungszeitraumes negativ, wogegen die IgG-Testung, anfangs im fraglich positiven Bereich, positiv wurde.

Dritter Patient:

Die 19jährige Patientin befand sich bei der ersten Testung im inaktiven Stadium, unter bereits reduzierter Corticosteroidtherapie. Der Morbus Crohn war seit einem Jahr bekannt und es war ein ausgedehnter Befall vom Colon bis zum terminalen Ileum diagnostiziert worden.



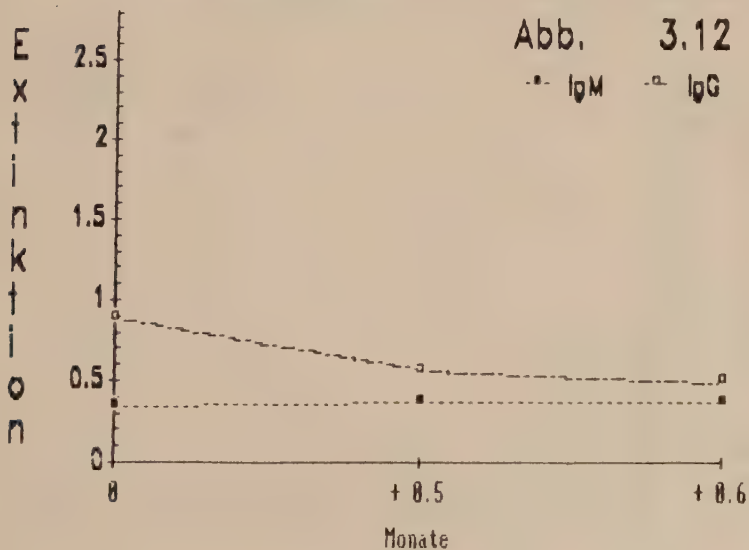
Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

	IgM	IgG	AI
1. Blutabnahme	0.976 (+)	0.397 -	+
+ 4 Monate	0.510 -	2.345 +	-
+ 7 Monate	0.906 (+)	2.114 +	-

Der Antikörpergehalt stieg im IgG-Bereich nach dem aktiven Stadium der Krankheit an.

Vierter Patient:

Bei dem 50jährigen Patienten wurde nach der ersten Testung eine Ileumteilresektion und eine Hemicolectomie rechts durchgeführt. Die Entzündungsparameter waren präoperativ erhöht und normalisierten sich postoperativ.



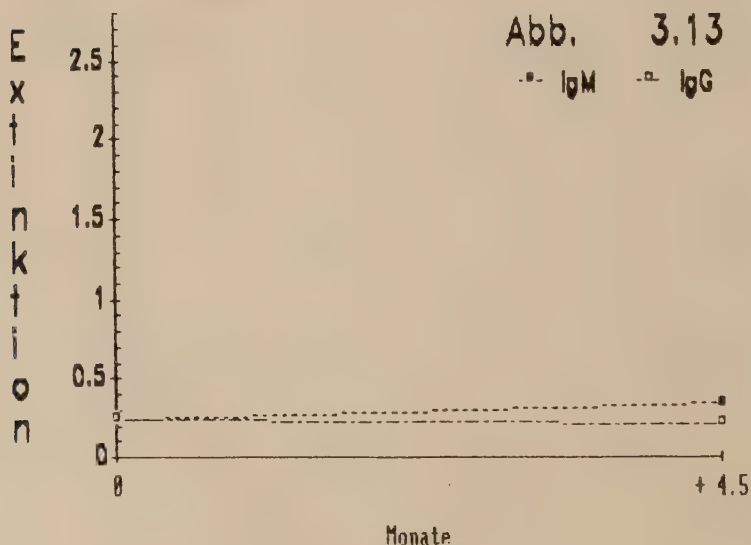
Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

	IgM		IgG		AI
1. Blutabnahme	0.334	-	0.879	-	-
+ 0,5 Monate	0.364	-	0.565	-	-
+ 0,6 Monate	0.364		0.498	-	-

Der Antikörpergehalt im IgM-Bereich blieb konstant negativ; die IgG-Antikörper fielen im Zeitraum nach der Operation in den eindeutig negativen Bereich ab.

Fünfter Patient:

Die 27jährige Patientin, bei der ein Morbus Crohn seit knapp 5 Jahren bekannt war, kam wegen heftiger Schmerzen, durch Analfissuren bedingt, in die Ambulanz. Die Patientin befand sich in einem chronisch inaktiven Stadium ohne Erhöhung der Entzündungsparameter.



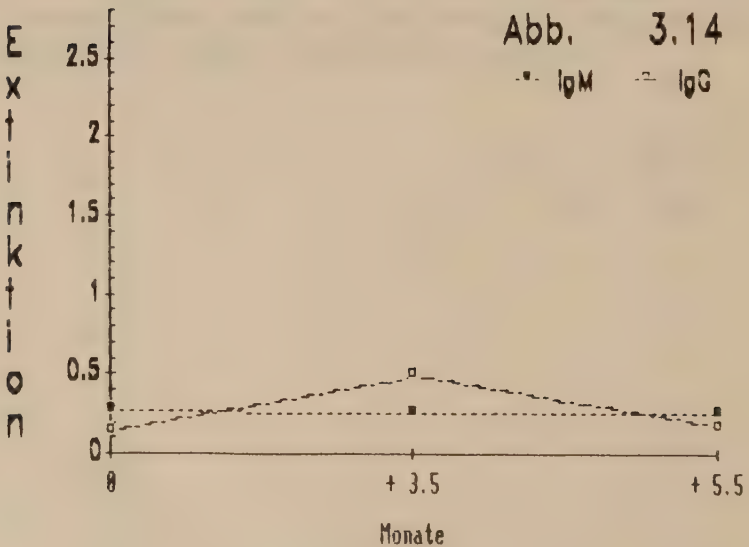
Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

	IgM		IgG		AI
1. Blutabnahme	0.328	-	0.238	-	-
+ 4,5 Monate	0.335	-	0.203	-	-

Die Antikörpertiter im inaktiven Stadium ohne vorangehenden Schub, lagen bei dieser Patientin konstant im negativen Bereich.

Sechster Patient:

Bei dem 63jährigen Patienten war bereits 3 Jahre vor dem Testzeitraum eine Teilresektion des Dünndarms erfolgt. Drei Wochen vor der ersten Testung wurde eine Quercolonresektion und eine Abszeßspaltung durchgeführt. Zwei Monate nach der ersten Testung erfolgte eine Ileorectostomie; drei Monate später, nach einer Zeit des subjektiven Wohlbefindens, stieg der Aktivitätsindex an. Der Patient wurde mit Cortikosteroiden und Salazosulfapyridin therapiert. Die Entzündungsparameter waren während des gesamten Beobachtungszeitraums hochgradig erhöht.



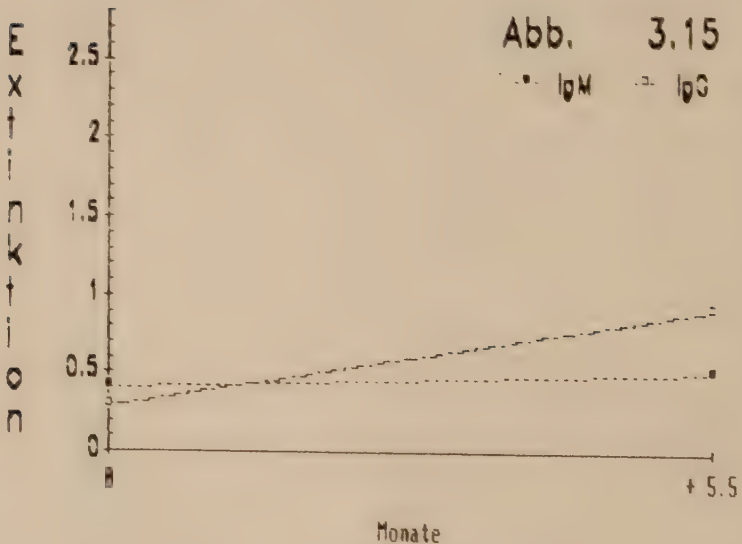
Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

	IgM		IgG		AI
1. Blutabnahme	0.275	-	0.138	-	-
+ 3,5 Monate	0.257	-	0.484	-	-
+ 5,5 Monate	0.250	-	0.171	-	+

Die IgG- und IgM-Werte blieben beim Wechsel vom inaktiven zum aktiven Stadium der Krankheit im negativen Bereich.

Siebter Patient:

Die 30jährige Patientin, bei der die Krankheit vor zwei Jahren diagnostiziert worden war, kam nach einem Diätfehler mit heftigen Schmerzen, die aus einer Stenose im terminalen Ileum resultierten, zur Behandlung. Die BKS war stark beschleunigt, die anderen Entzündungsparameter lagen im Normbereich. Wegen des schon seit zwei Monaten bestehenden aktiven Stadiums, wurde die Patientin mit Cortikosteroiden und Antibiotika therapiert; die konservative Therapie wurde weiter fortgesetzt. Fünf Monate später, im inaktiven Stadium, wurde eine leicht vermehrte Flagellatenbesiedlung nachgewiesen.



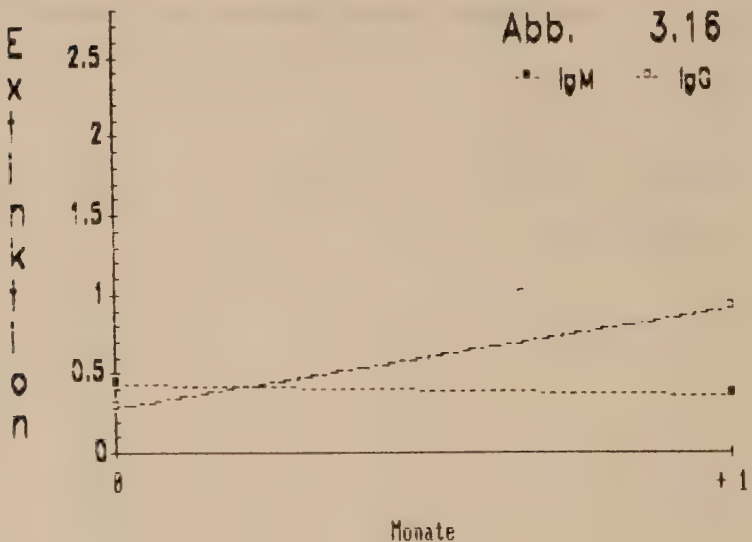
Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

	IgM		IgG		AI
1. Blutabnahme	0.405	-	0.280	-	+
+ 1 Tag	0.382	-	0.279	-	+
+ 5,5 Monate	0.503	-	0.901	-	-

Der Antikörpergehalt stieg im inaktiven Stadium, vor allem im IgG-Bereich im Vergleich zum aktiven Stadium an.

Achter Patient:

Die 22jährige Patientin, bei der im Vorjahr eine Hemicolectomie rechts und Fistelresektionen durchgeführt worden waren, befand sich zum Zeitpunkt der ersten Antikörpertestung im aktiven Stadium der Erkrankung, noch ohne medikamentöse Therapie. Es wurde eine ausgedehnte Beteiligung von terminalem Ileum und Colon descendens festgestellt. Einen Monat später unter Corticosteroidtherapie erfolgte die Remission des Krankheitsgeschehens. Die Entzündungsparameter waren erhöht.



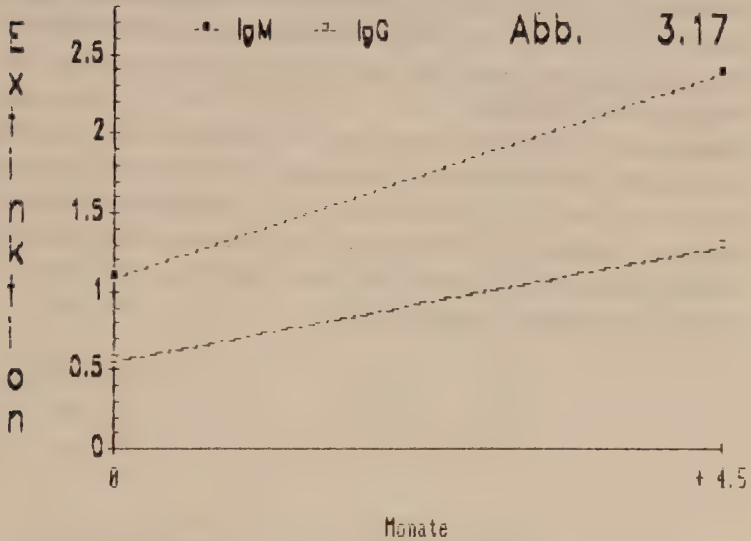
Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

	IgM		IgG		AI
1. Blutabnahme	0.438	-	0.284	-	+
+ 1 Monat	0.365	-	0.912 (+)		-

Bei der IgG-Testung zeigte sich ein Anstieg beim Übergang ins inaktive Stadium.

Neunter Patient:

Der 31jährige Patient wurde erstmals im aktiven Stadium der Krankheit getestet; im Rachenabstrich wurde eine E.Coli-Besiedlung nachgewiesen. Die Entzündungsparameter waren nicht erhöht.



Extinktion (1:10) und semiquantitative Bewertung:

	IgM	IgG	AI
1. Blutabnahme	1.086 (+)	0.546 -	+
+4,5 Monate	2.399 ++	1.289 +	-

Im Remissionsstadium war eine Erhöhung der IgM- und IgG-Antikörpertiter im Vergleich zum aktiven Stadium festzustellen.

Gesamtbetrachtung der Antikörpertiterverläufe bei den Einzelfällen:

Bei der Längsschnittbetrachtung ergab sich bei den zwei Patienten, die während des inaktiven Stadiums mehrmals untersucht wurden, keine Änderung der Antikörpertiter. Zwei Patienten wurden beim Übergang vom inaktiven Stadium ins aktive getestet; es konnte keine Änderung der Titer erfaßt werden.

Insgesamt wurden Patienten fünf im Übergang vom aktiven zum inaktiven Stadium der Krankheit beobachtet; in vier Fällen konnte ein Anstieg der IgG-Antikörperwerte verzeichnet werden. In einem Fall wurde zusätzlich ein Anstieg der IgM-Werte deutlich; nur bei einem Patienten zeigte sich keine Veränderung.

3.3. Kontrollgruppe:

Die Originaldaten und die semiquantitative Bewertung der einzelnen Testungen sind in der Tabelle 6 des Anhangs aufgelistet. Die statistische Gruppenbeschreibung, sowie die statistischen Vergleiche finden sich in den Tabellen 8 und 9 des Anhangs.

Relative Häufigkeitsverteilung bei der Gesamtgruppe "K":

IgM-Bestimmung:

K (Tab.7;	- (%)	(+) (%)	+ (%)	++ (%)
Abb.39)	78	6	14	2

IgG-Bestimmung:

K (Tab.7;	- (%)	(+) (%)	+ (%)	++ (%)
Abb.39	68	8	18	6

Altersaufteilung in der Kontrollgruppe:

Analog der Altersgruppierung bei den chirurgischen Patienten wurde eine Einteilung in eine Gruppe unter 40 Jahren ("KA1, Fallzahl 26) und eine Gruppe über 40 Jahre ("KA2", Fallzahl 24) getroffen. Unter den freiwilligen Blutspendern war die Altersgruppe über 65 Jahre nicht vertreten.

IgM-Bestimmung:

	- (%)	(+) (%)	+ (%)	++ (%)
KA1	84,6	-	11,5	3,8
KA2	70,8	12,5	16,6	-

IgG-Bestimmung:

	- (%)	(+) (%)	+ (%)	++ (%)
KA1	57,6	15,4	19,2	7,7
KA2	79,2	-	16,7	4,2

Im statistischen Vergleich ergab sich weder im IgM-, noch im IgG-Bereich ein signifikanter Unterschied (vgl. Tab. 7 Nr. 68).

4. Diskussion

4.1. Anwendbarkeit und Auswertung des Elisa-Tests

Der zur Verfügung stehende automatische Mikro-Elisa-Analysator ermöglichte die Testung einer relativ großen Anzahl von Seren in einem Testansatz. Gegenüber den früheren Untersuchungen von Kindern und Erwachsenen mit gram-negativen Infektionen mit dem Passiven Hämolyse-test (85), ist dem Forscher mithilfe der ELISA-Technik die Diskrimination verschiedener Immunglobulin-Klassen ermöglicht.

Der Elisa-Test vom Sandwich-Antikörper-Typ erwies sich als hochsensitive, rasch und relativ einfach handzuhabende Methode zur Messung der Lipoid-A-Antikörper-Aktivität, sogar als sensitiver als der bewährte Passive Hämolysetest (16), wobei eine weitere Verkürzung der Inkubationszeiten für die Anwendbarkeit in der Klinik wünschenswert wäre. Obwohl nach dem jetzigen Stand die Sensitivität der Elisa-Tests noch nicht ganz den hohen Standard der Radio-Immunassays erreicht hat (90,91), sind die Vorteile einer Methode, die mit "stabilen" Reagenzien arbeitet, mit einer relativ einfachen Ausrüstung durchzuführen ist, keine zusätzlichen Gesundheitsrisiken und Probleme der radioaktiven Abfallbeseitigung mit sich bringt, deutlich; die Schwierigkeiten liegen derzeit mehr in der Interpretation als in der Anwendung des Tests (83).

Falsch negative Ergebnisse durch lichtabsorbierende Substanzen im Serum (wie z.B. hoher Bilirubingehalt, oder hämolytische Seren) konnten durch sorgfältige Aus-

wahl weitestgehend, jedoch Interferenzen durch endogene Enzyme oder Enzym-Inhibitoren, durch Plasmaproteine, die sich kompetitiv zu den getesteten Antikörpern verhalten oder unspezifische Bindungen des Konjugats an die solide Phasen (83), nicht sicher eliminiert werden. Durch die Verteilung der Seren von Patienten gleicher Auswertungsgruppen auf verschiedene Testläufe wurde versucht, Einflüsse auf die Ergebnisse durch äußere Bedingungen im Labor, wie z.B. die Temperatur, möglichst gering zu halten.

Die in jedem Versuch mitgetesteten positiven und negativen Kontrollseren zeigten im Bewertungsbereich konstante Ergebnisse. Testläufe (insgesamt 3) bei denen dies nicht der Fall war, wurden nicht zur Auswertung herangezogen. Auch unterschiedliche Proben von Kontrollseren, die in kurzem Zeitabstand gewonnen wurden, zeigten konstante Exstinktionswerte, was für die gute Reproduzierbarkeit der Methode spricht.

Aufgrund der kleinen Fallzahlen in den Untergruppen ergaben sich bei der Betrachtung der relativen Häufigkeitsverteilung im Rahmen der semiquantitativen Bewertung, mit relativ wenig differenzierenden Bewertungsschritten, oft täuschende Unterschiede. Am aussagekräftigsten für die Vorhersage einer statistischen Relevanz war bei dieser nicht stetigen Werteverteilung der Unterschied der Gruppenmediane.

4.2. Chirurgische Patienten

4.2.1. Vergleiche prä- und postoperativer Gruppen

Die Arbeitshypothese, daß die Lipoid-A-Antikörper bei risikoreichen Operationen mit ausgedehnter Gewebstraumatisierung, als Ausdruck einer spezifischen Abwehr gegen gram-negative Keime, postoperativ in einem Zeitraum, den in der Literatur angegebenen Produktionszeiten für IgM-, bzw. IgG-Antikörper entsprechend, ansteigen würden, konnte zumindest bei dieser Auswahl von Patienten nicht aufrecht erhalten werden. Weder bei den Patienten ohne maligne Grunderkrankung, noch bei den Tumorpatienten, war dies bei der Betrachtung der prozentualen Häufigkeiten, der Gruppenmediane oder Mittelwerte zu beobachten. Bei den insgesamt 69 Patienten der chirurgischen Gruppe zeigte sich nur in zwei Fällen eine relevante Erhöhung der IgM-Antikörpertiter über das präoperative Niveau hinaus. Das könnte dahingehend interpretiert werden, daß der Antigenstimulus, da es sich ja bei Lipoid A um ein schwaches Antigen handelt, dessen Determinanten sich in kryptischer Position befinden (s. auch Kapitel 1.1.4.), während eines unter modernen hygienischen Kautelen durchgeführten Eingriffs, nicht genügt, um eine meßbare Antikörperantwort hervorzurufen, oder daß unter den gegebenen Bedingungen das Risiko einer gram-negativen Infektion generell als derzeit niedrig einzuschätzen ist.

Da zum Zeitpunkt der Untersuchungen im Großklinikum die typischen Hospitalkeime der gram-negativen Spezies nach hausinternen Mitteilungen nicht so sehr im Vordergrund standen, vielmehr als Hauptproblemkeime Staphylokokken

beobachtet wurden, liegt der Schluß nahe, daß die Gefahr der gram-negativen nosokomialen Infektionen derzeit durch den Fortschritt der hygienischen Maßnahmen zurückgedrängt wurde. Man denke nur an die in neueren Kliniken eingeplante Trennung des Ver- und Entsorgungstraktes, die Überwachung der Klimaanlage und die routinemäßig bei größeren Operationen angewandte intraoperative Doppelschußprophylaxe mit Antibiotika gram-negativem therapeutischem Spektrums. Ein zukünftiger Erregerwechsel durch das Auftreten neuer resistenter Mutanten ist jedoch zu befürchten.

Insgesamt sind die Ergebnisse bei dieser heterogen zusammengesetzten Patientengruppe noch nicht eindeutig interpretierbar, umsomehr, als daß bei dieser prospektiven Studie nur auf äußerst wenig Hinweise in der Literatur über den Verlauf von Lipoid-A-Antikörpertitern unter definierten Krankheitsbedingungen zurückgegriffen werden konnte und über den Einfluß von chirurgischen Eingriffen bei Erwachsenen noch keine anderen publizierten Ergebnisse bezgl. dieser spezifischen Antikörper bekannt sind.

Praoperativ lag die Gesamtgruppe "H0" im IgM-Bereich signifikant höher als die direkt postoperative Gruppe (H1), was wohl durch die später isoliert betrachtete Gruppe (R3INF) mit bereits präoperativ diagnostizierten gram-negativen Infektionen seine Erklärung finden könnte; ein postoperatives Absinken des Antikörperspiegels wurde jedoch auch bei anderen Gruppierungen deutlich. Im Vergleich der Untergruppen (Einteilung nach der Malignität der zugrundeliegenden Krankheit) gegen die Kontrollen, zeigte sich ein signifikantes

Absinken der IgM-Werte nach der Operation bei der Gruppe ohne maligne Erkrankung und bei den Patienten der Kategorie "M2".

Daß die IgG-Antikörper unmittelbar postoperativ insgesamt abfallen ist bekannt, bisher jedoch nicht hinreichend erklärbar. Während der Operation und unter dem Einfluß von Narkotika treten jedenfalls Veränderungen des Intermediärstoffwechsels auf, im Sinne einer katabolen Verschiebung, sodaß die zirkulierenden freien Antikörper wohl generell durch intra- und postoperativen Verlust und gesteigerten turn-over vermindert werden (29).

Die Verschiebung zu niedrigeren Werten postoperativ bei den Lipoid-A-Antikörpern der Immunglobulinklasse IgG war bei der Hauptgruppe gegenüber den Kontrollen statistisch signifikant, und war auch bei den Untergruppen (Einteilung nach der Malignität der zugrundeliegenden Krankheit) nachweisbar; allerdings waren die Unterschiede der Prozentsätze der relativen Häufigkeitsverteilung nach der semiquantitativen Bewertung und bei der Betrachtung der Gruppenmediane zu gering, um im direkten Gruppenvergleich präoperativ gegen postoperativ eine statistische Signifikanz zu erbringen. Das Angleichen der Werte an die präoperative Situation im postoperativen Zeitraum von 10-14 Tagen könnte der Überwindung dieser katabolen Phase zuzuschreiben sein. Andererseits könnte man auch postulieren, daß das postoperative Absinken lediglich einem normalen Verbrauch der Antikörper entspricht, wenn ein weiterer Antigenstimulus entfällt, und daß das nachfolgende Wiederanstiegen, das dann erst nach ca. 10 bis 20 Tagen erfolgt, einem Antigenstimulus während der Operation

entspricht, oder eben einer Regeneration nach einem Postaggressionsyndrom auf der Ebene der Immunregulation.

Eine Stimulation der Antikörperproduktion wäre demnach erst, auch bezüglich der Erstantwort mit IgM-Antikörpern, nach einer gewissen Erholungsphase oder bei "geboosterter" Immunreaktion zu erwarten, sodaß eine Schutzfunktion der körpereigenen Immunabwehr für eine Infektion während der Operation in der Regel zu spät eintreten dürfte.

Umso deutlicher wird hier die Chance, durch geeignete Substitution von Antikörpern bei Risikopatienten prophylaktisch oder gezielt einzugreifen.

Ein wesentlicher Anstieg der IgG-Antikörper über das präoperative Niveau hinaus, hätte ebenfalls eine stärkere oder bereits rezidivierende Antigenstimulation erfordert, da wie im theoretischen Teil ausgeführt, es sich bei Lipoid A um ein schwaches Antigen in einer kryptischen Position handelt.

Hochinteressant ist das Ergebnis der niedrigeren Antikörperwerte im IgM-Bereich bei den Patienten, die in die Kategorie M2 mit malignen zugrundeliegenden Krankheiten eingestuft wurden. Obwohl diese Unterteilung nach klinischen Kriterien, nach Diagnosestellung und Operationsbericht erfolgte, ohne Erhebung sonstiger immunologischer Laborparameter, zeigten diese Risikopatienten im isolierten Bereich der Lipoid-A-Antikörper-Produktion einen Hinweis auf eine verzögerte Reaktion oder Immunschwäche. Diese Gruppe wies bereits präoperativ, besonders deutlich im IgM-Bereich, sehr niedrige Antikörpertiter auf.

Daß die Gruppe mit soliden Tumoren (M1) als einzige dieser Unterteilung postoperativ im Vergleich zu den Kontrollen im IgM-Bereich nicht absank, könnte möglicherweise mit einem verstärkten Risiko dieser Gruppe zur Infektion bei gleichzeitig noch intaktem Immunsystem zusammenhängen. Im Gegensatz dazu wäre die Infektionsgefährdung bei Patienten ohne maligne Grunderkrankung geringer, bei den Patienten der Kategorie M2 entsprechend sehr hoch, bei supprimierter Immunantwort.

Daß sich die Titer der Patienten mit nachgewiesenen gram-negativen Infektionen von den Kontrollen und von den anderen chirurgischen Patienten unterscheiden würden, war aufgrund der früheren Ergebnisse (53,85) zu erwarten. Interessant ist, daß dies nur im IgM-Bereich der Fall war, was dafür spricht, daß es sich durchwegs um relativ frische Infektionen handelte, oder, wie dies für die Pyelonephritis postuliert wird (94), auf einer unter bestimmten Bedingungen eintretenden Gewebsfixation beruht. Eventuell spielt auch eine Blockierung der IgG-Produktion bei vermehrtem Antigenstimulus eine Rolle, oder die IgG-Antikörper werden zwar produziert, aber auch sehr schnell im Sinne einer Toxinneutralisation verbraucht und sind im Serum nicht nachweisbar. Eine andere Erklärung wäre, da es sich ja teilweise um Patienten handelte, die postoperativ eine Sepsis entwickelten, daß gerade das Fehlen oder frühe Wiederverschwinden dieser Antikörper, trotz vorangegangener Immunstimulation, das Angehen einer Sepsis begünstigt. Bei den Patienten die präoperativ unter Intensivtherapie standen und zu 90% negative Lipoid-A-Antikörpertiter aufwiesen, zeigte sich in einem einzigen Fall ein

Anstieg der IgM-Titer in den stark positiven Bereich. Dies könnte wiederum darin seine Begründung finden, daß bei einem Erstkontakt mit dem Antigen, die Immunantwort längere Zeit beansprucht, bzw. erst bei einer "geboosterten" Reaktion im Rahmen chronisch oder rezidivierender Kontakte mit Gewebefixation eine meßbare Antikörperreaktion erfolgt. Möglicherweise spielt hier auch eine Rolle, daß diese Gruppe großteils aus sehr alten Patienten mit malignen Krankheiten bestand; in 3 Fällen war der Verlauf tödlich, in 2 Fällen kam es zum Ausbruch einer gram-negativen Sepsis.

Separat als Gruppe untersucht wurden auch Patienten, bei denen sich postoperativ eine klinisch relevante Infektion diagnostizieren ließ.

Diese Gruppe von Patienten, die zu 50% aus malignen Erkrankungen der Kategorie 2 bestand, zeigte bereits präoperativ niedrige Lipoid-A-Antikörpertiter. Daß ein Anstieg postoperativ ausblieb, könnte wiederum an der malignen Grunderkrankung, oder an einer bei Erstkontakt nicht erfolgenden Gewebefixierung und somit zu niedrigem Antigenstimulus liegen. Außerdem war die gram-negative Genese der Infektion nicht in jedem Fall als gesichert anzusehen.

Daß Trachealinfektionen nur bei längerem Bestehen zu einer meßbaren Antikörperbildung führen, läßt sich vermuten. Bei den unkomplizierten Cystitiden war ein ansteigender Titer ebenfalls nicht zu erwarten (53,56,85).

Die in einer Parellelstudie an der Kinderklinik von R.Bichner gefundenen Anstiege der Lipoid-A-Antikörper-

titer bei besonders risikoreichen Operationen, mögen in einer heftiger eintretenden Immunreaktion bei Kindern, bei denen zudem keine malignen Grunderkrankungen vorliegen, bzw. auch in einem differierendem Hospitalkeimspektrum seine Begründung finden.

4.2.2. Septische Krankheitsverläufe

Wegen des foudrayanten Verlaufes wäre eine Methode zur Früherkennung einer Sepsis äußerst wünschenswert; klinisches Bild, Blutkultur, Blutbild, akute Phase-Proteine, bakterielle Antigene, keine einzige Methode ist als allein signifikant für die Diagnosestellung Sepsis anzusehen.

Das klinische Bild der gram-negativen Sepsis ist nicht mit der gram-negativen Bakteriämie identisch; andererseits muß eine positive Blutkultur nicht in jedem Fall mit Endotoxinämie parallel gehen. Hilfreich bei der Diagnosestellung und der Festlegung der therapeutischen Konsequenzen wird in Zukunft dennoch der bzgl. Spezifität und Sensitivität verbesserte LAL-Test, sowie die durch die Entwicklung monoklonaler Antikörper möglich gewordene Bestimmung der Endotoxinämie durch einen indirekten ELISA, sein (107).

Die Hypothese, daß eine niedrigere Inzidenz von Lipid-A-Antikörpern im IgG-Bereich, bei vorhandener Bakteriämie, hervorgerufen durch einen Antikörperverbrauch (der auch beim Gesunden zu beobachten ist), durch eine mögliche Antigen-Antikörper-Komplexbildung im Serum, oder aber einen Mangel in der IgG-Produktion, für einen prädisponierenden Faktor zur Sepsis spricht (53), erscheint nach neueren Beobachtungen eher unwahrscheinlich (106), wohl aber könnte möglicherweise durch die individuelle spezifische Abwehrreaktion gegen gram-negative Erreger, der Verlauf des septischen Krankheitsbildes beeinflußt werden.

Unter den hier untersuchten Krankheitsverläufen zeigte sich bei dem ersten Patienten, bei dem die Sepsis durch die positive Blutkultur bestätigt werden konnte, ein minimaler Anstieg des IgM-Wertes in der Erholungsphase 14 Tage nach Ausbruch der Sepsis.

Da es sich um einen Patienten handelte, welcher der Kategorie M2 zugeordnet wurde, könnte es sich um eine verminderte Immunantwort handeln. Da zwischen Sepsis-ausbruch und Erholungsphase keine weiteren Proben zur Verfügung standen, ist jedoch nicht auszuschließen, daß es sich auch um einen nach erfolgtem Anstieg, wiederabfallenden Titer handeln könnte.

Positive IgG-Titer konnten weder prä- noch postoperativ nachgewiesen werden.

Der konstant stark erhöhte IgM-Titer der zweiten Sepsispatientin spricht für einen starken Antigenstimulus im Sinne einer Gewebsfixierung durch die vorher abgelauften Harnwegsinfektionen bei Verdacht auf eine renale Beteiligung (92). Der Abfall der IgG-Werte postoperativ könnte wiederum für einen Verbrauch im Rahmen der normalen Halbwertszeit oder für einen verstärkten Verbrauch bei der Endotoxinneutralisation sprechen.

Durch die ständige Auseinandersetzung mit dem Endotoxin könnte die eher milde und rasch abklingende Verlaufsform der Sepsis erklärt werden.

Beim dritten Fall fanden sich am 8. Tag nach dem Verbrennungstrauma, vorübergehend schwach positive IgM-Antikörperwerte, die am 14. Tag wieder im Normalbereich lagen, während die IgG-Werte von Tag 1-14 Negativ blieben.

Im Zusammenhang mit der bei der Patientin festge-

stellten Hypogammaglobulinämie spricht dies für eine Schwäche in der Immunantwort oder aber für eine nicht erfolgte Fixierung von Lipoid A im Gewebe und damit schwacher spezifischer Antikörperantwort während der Sepsis.

Bei dem vierten Patienten zeigte sich bereits vor der zweiten Operation am 10. postoperativen Tag ein positiver IgM-Antikörperbefund, der auf eine Auseinandersetzung mit gram-negativen Bakterien entweder im Rahmen der ersten Operation, oder auf einen ständigen Antigenstimulus über den Darmtrakt schon vor der Rektumperforation schließen läßt.

Am ersten postoperativen Tag war der IgM-Antikörpergehalt aber im Kontrollbereich, sodaß entweder über die Hypothese eines generellen oder spezifischen Verbrauchs auch im Rahmen des postoperativen Katabolismus zu diskutieren ist. Vom 14. postoperativen Tag bis zum Tode waren wieder IgM-Werte im positiven Bereich nachzuweisen, während die IgG-Werte im gesamten Beobachtungszeitraum negativ blieben, was wiederum auf einen konstanten Verbrauch oder eine isolierte Störung bei der Produktion, bzw. eine Hemmung durch die persistierende IgM-Produktion schließen läßt.

Der beim fünften Fall, vor dem zweiten Eingriff, im Kontrollbereich liegende IgG-Wert, stieg während der Sepsissymptomatik leicht an; IgM blieb konstant negativ. Die zwar vorhandenen aber niedrigen IgG-Antikörpertiter könnten für die Hypothese der Sepsisdisposition bei geschwächter Immunantwort oder für einen Verbrauch durch Endotoxinneutralisation sprechen.

Die sowohl im IgM-, als auch im IgG-Bereich konstant niedrigen Werte, bei dem sechsten Patienten, der nach dem septischen Schock dialysepflichtig wurde, weisen

auf eine Schwächung des Immunsystems hin.

Im Falle des siebten Patienten lassen die im Verlauf konstant niedrigen Werte ebenfalls auf eine durch die Polytraumatisierung darniederliegende Immunantwort schließen, was auch bei der erst 13-jährigen Patientin mit hohem Querschnitt der Fall sein könnte (Patientin Nr.8), bei der nach einem weiteren operativen Eingriff das zunächst erhöhte IgM nicht mehr nachweisbar war.

Da sich bei im Detail sehr heterogenen Sepsispatienten mehrere Faktoren zur Erklärung des Fehlens einer meßbaren Antikörperantwort anbieten (s.4.2.1), da auch Einflüsse durch die zugrundeliegende Krankheit und postoperativen Katabolismus in die Betrachtung eingehen müssen, andererseits aber auch die anderen chirurgischen Patienten, die postoperative Infektionen durchmachten, im Beobachtungszeitraum nicht mit nennenswertem Ansteigen der Lipoid-A-Antikörper reagierten, fällt es schwer aus diesen Beobachtungen Schlüsse zu ziehen. Unter der Prämisse, daß die Gabe von Lipoid-A-Antikörper reichen Seren eine Hilfestellung zur Überwindung septischer Komplikationen bietet, wie dies auch aufgrund neuerer Untersuchungen vermutet werden kann (34,54), könnte die prophylaktische Applikation bei Risikopatienten unter Beibehaltung der konventionellen Antibiotikatherapie (39) nur befürwortet werden. Ob die Schutzfunktion in dem einen oder anderen Modell nur den durch LPS (Endotoxin) induzierten Mediatoren zugeschrieben werden kann, ob der Schutz eher das Resultat einer konzertierten Aktion verschiedener Faktoren mit den Immunzellen ist (61), oder ob einem isolierten Antikörper hierfür eine herausragende

Bedeutung zugeordnet wird, konnte noch nicht geklärt werden.

Selbst wenn Lipoid-A-Antikörper nicht gegen Infektionen schützen würden (64), so scheinen sie doch möglicherweise eine Rolle bei der Neutralisation der endotoxischen Aktivitäten zu besitzen (55).

Eine Verwertbarkeit der Lipoid-A-Antikörpertestung mit der ELISA-Technik wäre somit als Indikator für das Erfassen der individuellen spezifischen Abwehrlage gegen gram-negative Erreger zu sehen und mit der Verlaufs- und Therapiekontrolle erschließt sich ein breites Anwendungsgebiet, wobei sich Modifikationen mit kürzeren Inkubationszeiten für den Gebrauch in der Klinik durchsetzen werden.

4.3. Kontrollgruppe

Bei gesunden Individuen wurden von Mattsby-Baltzer mit der Elisa-Technik Antikörpertiter gegen Lipoid A in relativ hoher Häufigkeit nachgewiesen (bis zu 50% bei nicht infizierten Kindern); auch bei den Erwachsenen häufiger als mit dem Passiven Hämolysetest (56). Diese Diskrepanz dürfte vermutlich auf der unterschiedlichen Sensitivität der Techniken basieren. Eindeutig positive Werte waren in der vorliegenden Studie bei 16% (IgM) der Fälle zu beobachten, häufiger bei IgG mit 24%, wobei die positiven IgG-Antikörpertiter mit einer länger zurückliegenden Infektion erklärt werden könnten, die positiven IgM-Titer möglicherweise mit einer inapparenten Infektion. Das Auftreten von Lipoid-A-Antikörpern wird auch über eine Exposition von Lipoid A durch die Darmflora erklärt. Diese Reaktion mit Antikörpern wurde dann durch kleinere Infektionen und auch durch Impfungen (56) geboostert. Bei vorgeschädigter Darmwand, möglicherweise auch häufiger in hohem Alter, kann Endotoxin in die Blutbahn geraten.

Diese Kontrollgruppe von erwachsenen Blutspendern unterschied sich im statistischen Vergleich nicht von der, in der oben schon erwähnten Parallelstudie erstellten, Kontrollgruppe nicht infizierter Kinder. Die auf den ersten Blick vermuteten Unterschiede in den prozentualen Häufigkeiten bei den Altersgruppierungen erwiesen sich als statistisch nicht signifikant. Bei den Untersuchungen bezüglich der Lipoid-A-Antikörper nach Geschlechtern aufgeteilt, ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch in der oben erwähnten Parallelstudie war kein Geschlechts-

unterschied bezüglich der Lipoid-A-Antikörpertiter festgestellt worden.

Die von Mattsby-Baltzer (56) gefundene höhere Prozentzahl von positiven Lipoid-A-Antikörpertitern bei Kontrollpersonen des weiblichen Geschlechts, mag mit der höheren Häufigkeit von rezidivierenden Harnwegsinfekten korrelieren, die natürlich je nach Zusammensetzung der Kontrollen weit variieren kann, bzw. mit früheren Forschungsergebnissen, daß geschlechtsbedingte Unterschiede bei den Immunglobulin- und spezifischen Antikörper-Konzentrationen bestehen.

4.4. Morbus Crohn

Pathogenese und Ätiologie des Morbus Crohn sind immer noch unbekannt. Aufgrund der früheren Untersuchungen mit dem Passiven Hämolysetest und aufgrund der günstigen Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bei der Therapie mit Antibiotika, wurde eine Beteiligung von Enterobakterien am Krankheitsgeschehen vermutet. Da Lipoid A dazu tendiert, sich am Gewebe zu fixieren, wie dies bei vergleichenden Studien für die Pathogenese der Pyelonephritis demonstriert werden konnte (94), wurde ein ähnliches pathogenetisches Modell für Morbus Crohn postuliert (51).

In der vorliegenden Studie zeigte sich im Vergleich der Seren von Morbus-Crohn-Patienten insgesamt mit der Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied. Dieses Ergebnis steht scheinbar im Gegensatz zu den früheren Untersuchungen durch Marget, Kruis, Schüßler, und Simon (41,87) mit dem Passiven Hämolysetest.

Dies mag auf einer unterschiedlichen Zusammensetzung der Patientengruppen basieren und zwar dergestalt, daß in den früheren Untersuchungen vorwiegend neu diagnostizierte Fälle mit der typischen Lokalisation des Krankheitsgeschehens im terminalen Ileum einbezogen wurden. Die in der oben erwähnten Parallelstudie getesteten Morbus-Crohn-Patienten der Kinderklinik lagen sowohl im IgM-, als auch im IgG-Bereich signifikant höher als die Kontrollwerte. Die Lipoid-A-Antikörperwerte der an Morbus Crohn erkrankten Kinder lagen statistisch signifikant über denen der erwachsenen Patienten in der vorliegenden Studie. Diese

Diskrepanz könnte darin ihre Erklärung finden, daß es sich bei den Kindern meist um erst kürzlich zum Ausbruch gekommene Krankheitsbilder handelte, zum Teil noch untherapiert, bei denen möglicherweise die bakterielle Komponente noch im Vordergrund der Pathogenese stehen könnte. Dagegen wurden bei der vorliegenden Erwachsenenengruppe sehr heterogene Krankheitsverläufe und Stadien der Krankheit bezüglich der Aktivität und Lokalisation erfaßt, mit einer hohen Quote von Patienten, bei denen schon ein oder mehrere Darmteilresektionen erfolgt waren.

Bei der Unterteilung der Morbus-Crohn-Fälle in aktives und inaktives Stadium der Krankheit ließ sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Bei einer weitergehenden Betrachtung der Patienten im aktiven Stadium, konnte eine Aufteilung nach der Lokalisation getroffen werden. So ließen sich in der vorliegenden Studie signifikant niedrigere Lipoid-A-Antikörperwerte sowohl im IgG-, als auch im IgM-Bereich bei einer Gruppe mit Colonbeteiligung im Vergleich zur Gruppierung mit vorwiegender Ileumbeteiligung nachweisen. Letztere Gruppe lag im IgM-Bereich bei der relativen Häufigkeitsverteilung in der semiquantitativen Bewertung, bei Betrachtung des Medians, der Mittelwerte und im statistischen Vergleich signifikant höher als die Kontrollgruppe und die inaktiven Gruppen. Die IgG-Werte der Gruppe mit Colonbeteiligung erwies sich im IgG-Bereich als signifikant niedriger als die Kontrollen.

Auch die Forschergruppe um Mattsby-Baltzer (57) fand mit der Elisa-Testung keine Erhöhung der Lipoid-A-

Antikörpertiter bei Morbus-Crohn-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen, dagegen ebenfalls signifikant niedrigere IgG-Antikörperspiegel in Relation zu ausgedehntem Befall im aktiven Stadium der Krankheit mit Colonbeteiligung.

Diese Ergebnisse könnten auf die höhere bakterielle Besiedlung im Colon zurückzuführen sein. Die daraus im Vergleich zur Ileumbeteiligung oder Rektumlokalisation höhere Invasionsrate von Antigen durch die beschädigte Darmwand führt möglicherweise zu einem stärkeren Verbrauch, zu einer gesteigerten turn-over-Rate oder zur Suppression der Antikörperproduktion, im Sinne der Induktion einer Immuntoleranz.

Die in der Verlaufsstudie bei einigen Patienten zu beobachtenden Anstiege der IgG-Werte beim Übergang vom aktiven Stadium ins inaktive, ließen sich bei der Einteilung der inaktiven Gruppe nach dem Schub und Gegenüberstellung mit der Gruppe, die sich länger in Remission befand, statistisch nicht erfassen, was durch Interferenzen von Seiten der unterschiedlichen Ausdehnung und Lokalisation der Krankheit, die hierbei nicht näher berücksichtigt wurden, verständlich wird. Auch war der Zeitraum von 4 Monaten als Einteilungskriterium aufgrund der Beobachtungen an wenigen Einzelfällen recht willkürlich gezogen.

Bei Einteilung der Patienten nach der Dauer der Krankheit, fiel bei der Betrachtung der relativen Häufigkeiten auf, daß die Gruppe, bei der die Krankheit zwischen 2 und 5 Jahren bestand, zu ca. 40% positive Titer im IgM-Bereich aufwies, während die Patienten mit

kürzerer oder längerer Krankheitsdauer nur zu ca. 20% positiv waren. Bei dieser Gruppe waren gleichzeitig positive IgG-Titer etwas weniger häufig als bei den gegenübergestellten Gruppen. Wegen der oben genannten Interferenzen durch die übergeordneten Kriterien der Aktivität und Lokalisation, ist es schwierig aus diesem Ergebnis schlüssige Folgerungen zu ziehen.

Hinweise auf die Aktivität des Prozesses aus den Laborparametern korrelierten nicht mit der Höhe des Lipoid-A-Antikörpervorkommens. Auch ergaben sich bei diesen heterogenen Patientengruppen keine Unterschiede zwischen therapierten und untherapierten, oder zwischen mit Antibiotika oder Cortikosteroiden behandelten Fällen. Auch in der neueren Studie von Kruis et al. (42), in der im Vergleich zu den Kontrollen und zu Patienten mit Colitis Ulcerosa mit dem Passiven Hämolysetest hoch signifikant höhere Titer bei Morbus Crohn-Patienten, vor allem im aktiven Stadium der Krankheit, gefunden wurden, ergaben sich keine Unterschiede bei Patientengruppen mit verschiedener Therapie.

Für eine weitere Erforschung des Auftretens von Lipoid-A-Antikörpern bei Morbus Crohn wäre das gezielte Sammeln von Patientenproben in der Aufteilung nach der Lokalisation und Ausdehnung der Erkrankung wünschenswert, möglichst bei Patienten, die alle noch nicht allzu lang erkrankt, im aktiven Stadium und evtl. noch untherapiert sind.

5. Zusammenfassung

Lipoid A als toxische Komponente des Lipopolysaccharid-Komplexes gram-negativer Bakterien, führt bei chronischen oder rezidivierenden Infektionen zur Produktion spezifischer Antikörper im Wirtsorganismus. Dem Auftreten dieser Lipoid-A-Antikörper, die gewöhnlich bei gesunden Kontrollen in nur zu ca. 20% der Fälle nachgewiesen werden, wird einerseits nach erfolgter Gewebsfixation eine zerstörerische Wirkung zugesprochen, andererseits wird für diese, bei prophylaktischer Applikation gegen die verheerenden Auswirkungen des Endotoxinschocks, mit unvermindert hohen Letalitätsraten bei konventioneller Therapie, ein Schutzeffekt postuliert. Über die Einflüsse von chirurgischen Eingriffen auf die Lipoid-A-Antikörpertiter liegen bislang bei Erwachsenen keine Publikationen vor.

In dieser prospektiven Studie wurden bei insgesamt 121 Patienten die IgM- und IgG-Lipoid-A-Antikörpertiter mit der Elisa-Technik bestimmt; bei den 69 chirurgischen Patienten prä- und postoperativ. Bei einer Aufteilung der chirurgischen Patienten nach dem Risiko der zugrundeliegenden Krankheit zeigten diejenigen mit weit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen im Vergleich zu den Kontrollen niedrigere Titer; auch lag diese Gruppe im IgM-Bereich niedriger als die Gruppe mit "soliden Tumoren", bzw. ohne maligne Grunderkrankung. Patienten bei denen bereits präoperativ eine gram-negative Infektion diagnostiziert wurde, wiesen im IgM-Bereich erwartungsgemäß statistisch signifikant höhere Titer auf. Dagegen genügte ein unter den hygienischen Bedingungen eines modernen Krankenhauses durchgeführter chirurg-

gischer Eingriff nicht als Antigenstimulus (auch nicht bei Darmeröffnung), um eine meßbare Antikörperantwort hervorzurufen.

Bei den insgesamt 52 Morbus -Crohn-Patienten lagen bei einer Untergruppe, die sich im aktiven Stadium der Krankheit befand und bei der eine ausgedehnte Colonbeteiligung dokumentiert war, signifikant niedrigere Titer vor, im Vergleich zu einer Gruppe mit vorwiegender Lokalisation im terminalen Ileum. Durch eine höhere Invasionsrate von Antigen aus den entzündlich veränderten Dickdarmabschnitten wird möglicherweise eine Immunsuppression begünstigt.

Bei 8 Patienten mit septischen Krankheitsverläufen, die in Form von Kasuistiken beschrieben wurden, konnten nur in 3 Fällen IgM-Antikörper gegen Lipoid A nachgewiesen werden, im IgG-Bereich nur in einem einzigen Fall.

Die zukünftigen Anwendungsmöglichkeiten für die Lipoid-A-Antikörpertestung mit ELISA, sind über die Grundlagenforschung hinausgehend, wohl in der Verlaufskontrolle im Rahmen der Verwirklichung neuerer Therapieansätze mit endotoxinspezifischen Immunseren, sowie in seiner Nutzung als Indikator für die individuelle spezifische Abwehrsituation gegenüber gram-negativen Erregern bei Risikopatienten zu sehen.

6. Literaturverzeichnis:

- 1) Aoki, S., Merkel, M., Aoki, M., McCabe, W., R.:
Immunofluorescent localisation of bacterial antigen
in pyelonephritis. 1. Use of antisera against the
common enterobacterial antigen in experimental
renal lesions.
J. Lab Clin Med 70 (1962) 204-212
- 2) Beger, H., G., Gögler, H., Kraas, E., Bittner, R.:
Endotoxin bei bakterieller Peritonitis.
Chirurg 52 (1981) 81-88
- 3) Berry, L.J.:
Pathogenesis of atoxicogenic strains of gram-
negative bacteria - a hypothesis.
Klin. Wochenschr. 60 (1982) 693-695
- 4) Blake, D., Hamlyn, A.N., Proctor, S., Wardle, E.N.:
Anti-endotoxin (anti-lipid-A) antibodies.
Experientia 36 (1980) 254-255
- 5) Brade, H., Galanos, C.:
Common lipopolysaccharide specificity: new type of
antigen residing in the inner core region of S- and
K-form lipopolysaccharides from different families
of gram-negative bacteria.
Infect. Immun. 42 (1983) 250-256
- 6) Bruins, S.C., Stumacher, R., Johns, M., McCabe, W.:
Immunization with R Mutants of Salmonella minne-
sota. III. Comparison of the protective effect of
immunisation with Lipid A and the Re Mutant.
Infection and Immunity 17 (1977) 16-20
- 7) Carlsson, H.E., Hammarström, A.A.:
Titration of antibodies to Salmonella O-antigens by
ELISA. Infect. Immun. 6 (1972) 703
- 8) Carlsson, B., Sohl, A.:
The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) used
for Determination of milk, saliva and urine anti-
bodies against the O-antigen of Escherichia coli.
Inst. of Med. Mikrobio.
- 9) Daschner, F.:
Epidemiologie krankenhauserworbener Sepsis
Munch. med. Wschr. 123 (1981) 658-662
- 10) Daschner F., Marget W.:
Infektionsgefährdung von Klinikpatienten durch
therapeutische Maßnahmen.
Munch. med. Wschr. 118 (1976) 545-548
- 11) Duswald K.H., Ring, I.:
Immunglobuline zur Frühtherapie von postoperativen
Infektionen bei Risikopatienten.
In: M. Dechner, J. Stroenmann (Hrsg.): Immunglobulin-
therapie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
(1980) S. 126-136

- 12) Eckert, P.:
Immunglobuline bei Risikopatienten in der
Chirurgie.
In: Beiträge zur Infusionstherapie, Band 11, 34-38
(1983) Schmidt, R.E. und Stoeckmann, I. (Hrsg.),
S.Karger-Verlag, Basel.
- 13) Engvall, E., Perlmann, P.:
Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).
Quantitative assay of immunoglobulin G.
Immunochemistry 8 (1971) 871-874
- 14) Engvall, E., Perlmann, P.:
Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA.
III. Quantitation of specific antibodies by enzyme-
labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated
tubes.
J.Immunol. 109 (1972) 129-135
- 15) Engvall, E.:
Quantitative enzyme immunoassay (ELISA) in micro-
biology.
Med.Biol. 55 (1977) 193-200
- 16) Fink, P.C., Galanos, C.:
Determination of anti-lipid A and lipid A by
enzyme immunoassay.
Immunobiology 158 (1981) 380-390
- 17) Fink, P.C.:
Lipopolysaccharide and Lipid A. I. Humorale
Wirkungsweisen.
Med. Laborat. 34 (1981) 101-107
- 18) Fink, P.C.:
Lipopolysaccharide and Lipid A. II. Zelluläre
Wirkungsweisen.
Med.Laborat. 34 (1981) 240-250
- 19) Fink, P.C., Hittmann, F., Schedel, I.:
Production of anti-lipid A antibody by hybridoma
cell line.
Fresenius Z. Anal.Chem. 311 (1982) 360-361
- 20) Fink, P.C., Galanos, C.:
Serum anti-lipid A antibodies in multiple myeloma
and Waldenström's macroglobulinaemia.
Immunobiology 169 (1985) 1-10
- 21) Freedman, H.H.:
Passive transfer of tolerance for pyrogenicity of
bacterial endotoxin.
J Exp.Med. 111 (1968) 453-463
- 22) Freid, M.A., Vosti, K.L.:
The importance of underlying disease in patients
with gram-negative bacteremia
Arch.Intern.Med. 121 (1968) 418- 423

- 23) Galanos, C., Lüderitz, O., Westphal, O.:
A new method for the extraction of R lipo-
polysaccharides.
Eur.J.Biochem. 9 (1969) 245-249
- 24) Galanos, C., Lüderitz, O., Westphal, O.:
Preparations and properties of antisera against the
Lipid-A component of bacterial lipopolysaccharides.
Eur.J.Biochem. 24 (1971) 116-122
- 25) Galanos, C., Lüderitz, O.:
Electrodialysis of lipopolysaccharides and their
conversion to uniform salt forms.
Eur.J.Biochem. 54 (1975) 603-610
- 26) Galanos, C.:
Physical state and biological activity of lipopoly-
saccharides. Toxicity and immunogenicity of the
Lipid A component.
Z.Immun.-Forsch. 149 (1975) 214 -229
- 27) Galanos, C., Freudenberg, M., Hase, S., Jay, F.,
Ruschmann, E.:
Biological activities and immunological properties
of Lipid A.
in : Schlesinger, D. (ed.), "Mikrobiology",
American
Society for Mikrobiology, Washington D.C.
(1977), 269-276
- 28) Galanos, C., Roppel, J., Weckesser, J., Rietschel
E.T., Mayer, H.:
Biological activities of lipopolysaccharides and
lipid A from Rhodospirillaceae.
Infect.Immun. 16 (1977) 407-412
- 29) Glernake, F.W.:
Immunglobuline in der operativen Medizin.
Immun.Intek. 9 (1981) 162-169
- 30) Hill, H.R., Matsen, J.M.:
Enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmuno-
assay in the serologic diagnosis of infectious
diseases.
J.Infect.Dis. 147 (1983) 258-263
- 31) Holmgren, J., Svennerholm, A.M.:
ELISA for cholera serology.
Infect.and Immun. 7 (1973) 759
- 32) Isibasi, A., Jimenez, E., Kumate, J.:
Clearance and tissue distribution of intravenously
injected Salmonella typhi polysaccharide in rab-
bits.
Infect.Immun. 42 (1983) 949-954

- 33) Izui, S., Eisenberg R.A., Dixon, F.J.:
Subclass-restricted IgG polyclonal antibody production in mice injected with lipid-A-rich lipopolysaccharid.
J.Exp.Med. 153 (1981) 324-338
- 34) Jaspers, L., Marget, W., Mar, P.J., Hoffmann, K., Langecker, P., Ruckdeschel, G., Obermeier, A., Kastenbauer, E.:
Antikörper gegen Lipoid A in der Behandlung des septischen Schocks. Infect. 19 (1987) 1-7
- 35) Kaijser, B., Larsson, P., Mattsby-Baltzer, I., Söderström, T.:
Immune response to E.Coli antigens and prophylactic immunization against acute pyelonephritis,
"Clinical Bacteriol. and Immunolog. Aspects of Urinary Tract Infections in Children".
(G.Thieme Verlag 1982)
- 36) Kasai, N.:
Structure and function of lipid A
Jpn.J.Med.Sci.Biol. 35 (1982) 110-111
- 37) Kenne, L., Lindberg, B.: Bacterial polysaccharides.
In: Aspinall, G.O., ed., Polysaccharides, New york: Academic Press (1983) 287-364
- 38) Kreger, B.E., Craven, D.E., Carling, P.C., McCabe, W.R.:
Gram-negative bacteremia III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients.
Am. J. Med. 68 (1980) 332-343
- 39) Kreger, B.E., Craven, D.E., McCabe, W.R.:
Gram-negative bacteremia IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients.
Am. J. Med. 68 (1980) 344-355
- 40) Kruis, W., Weinzierl, M., Schüßler, P., Eisenburg, J., Marget, W.:
Lipoid-A-Antikörpertiter- eine neue diagnostische Möglichkeit bei Morbus Crohn?
Arztl.Lab. 23 (1977) 563-566
- 41) Kruis, W., Paulus, W., Fath-Mogadam, A., Schüßler, P., Eisenburg, J.:
Serum- Immunglobulinkonzentrationen bei Morbus Crohn. Klinische Bedeutung und Vergleich mit Lipoid-A-Antikörpertitern.
Z. Gastroenterol. 19 (1981) 276- 283
- 42) Kruis, W., Schüssler, P., Weinzierl, M., Galanos, Ch., Eisenburg, J.:
Circulating Lipid A Antibodies despite absence of systemic endotoxemia in patients with Crohn's disease.
Digestive Diseases and Sciences 29/6 (1984) 502-507

- 43) Kuusi, N., Nurminen, M., Saxen, H., Mäkelä, P.H.:
Immunisation with major outer membrane protein
preparations in experimental murine salmonellosis:
Effect of lipopolysaccharide.
Infect. Immun. 34 (1981) 238-332
- 44) Lachmann, E., Pitsoe, S.B, Gaffin, S.L.:
Anti-lipopolysaccharide immunotherapy in management
of septic shock of obstetric gynaecological origin.
Lancet, May 5 (1984) 981-983
- 45) Lehmann, V.:
Isolation, purification and properties of an inter-
mediate in 3-deoxy-D-mannooctulosonic acid- lipid A
biosynthesis.
Eur.J.Bioch. 75 (1977) 257-66
- 46) Levin, J., Poore, T.E., Zauber, N.P., Oser, B.A.,
Oser, R.S.:
Detection of endotoxin in the blood of patients
with sepsis due to gram-negative bacteremia.
N.Engl.J.of Med. 283 (1970) 1313-1316
- 47) Liehr, H., Grün, M., Thiel, H., Brundswig, D.,
Rusenack, V.:
Endotoxin induced liver necrosis and intravascular
coagulation in rats enhanced by portocaval
collateral circulation.
Gut 16 (1975) 429
- 48) Lüderitz, O., Galanos, C., Lehmann, v., Nurminen,
M., Rietschel, E.T., Rosenfelder, G., Simon, M.,
Westphal, O.:
Lipid A: Chemical structure and biological
activity.
J.Infect.Dis. 128 (1973) 17-29
- 49) Lüderitz, O., Galanos, C., Lehmann, V., Mayer H.,
Rietschel E.T., Weckesser, J.:
Chemical structure and biological activity of
lipid A's from various bacterial families.
Naturwissenschaften 65 (1978) 578-85
- 50) Lüderitz, O., Freudenberg, M.A., Galanos, C.,
Lehmann, V., Rietschel, E.T., Shaw, D.H.:
Lipopolysaccharides of gram-negative bacteria.
in: Bronner, F., Kleinzeller, A., (eds), *Current
topics in membranes and transport*, Vol 17, *Membrane
Lipids of Prokaryotes*, Academic Press, New York
(1982) 79-151
- 51) Marget, W., Schüssler, P., Kruis, W., Weinzierl,
M., Rindfleisch, G.:
Is the pathogenesis of Crohn's disease similar to
that of juvenile recurrent pyelonephritis?
Infection 4 (1976) 110-112
- 52) Marget, W., Schüssler, P.:
Lipopolysaccharides in Crohn's disease.
Lancet, July 10 (1976) 97

- 53) Marget, W., Weiß, M., Ruhlands, B.:
Lipid A antibody determinations using ELISA on patients at a children's hospital: a preliminary report.
Infection 11 (1983) 84-86
- 54) Marget, W., Mar, P.J., Jaspers, L., Possinger, K., Haslberger, H.: Preliminary study on administration of high-titer lipid A antibody serum in sepsis and septic shock patients.
Infection 13 (1985) 34-38
- 55) Mattsby-Baltzer, I., Kaijser, B.:
Lipid A and anti-lipid A.
Infect.Immun. 23 (1979) 758-763
- 56) Mattsby-Baltzer, I., Clesson, I., Hanson, L.A., Jodal, U., Kaijser, B., Lindberg, U., Petersen, H.: Antibodies to lipid A during urinary tract infection.
J. Infect.Dis. 144 (1981) 319-328
- 57) Mattsby-Baltzer, I., Fasth, A., Jaup, B., Kaijser, B., Nilsson, L.A.:
Studies of antibodies to lipid A and Tamm-Horsfall in patients with inflammatory bowel disease.
Scand.J. Gastroenterol. 18 (1983) 305-311
- 58) Mc Cabe, W.R., Jackson, G.G.:
Gram-negative bacteremia I. Etiology and Ecology.
Arch. Int.Med. 110 (1962) 847-855
- 59) Mc Cabe, W.R.:
Endotoxin and bacteremia due to gram-negative organism.
N Engl J Med 10 (1970) 1342-1343
- 60) Mc Cabe, W.R., Kreger, E., Johns, M.:
Type-specific and cross-reactive antibodies in gram-negative bacteremia.
N Engl J Med 287 (1972) 261-267
- 61) Männel, D.N.:
Possible role of endotoxin in mediating host resistance.
Klin.Wochr. 60 (1982) 752-753
- 62) Menkin, W.:
Modern views of inflammation.
Int.Arch Allergy 4 (1953) 131
- 63) Mintz, C.S., Deibel, R.H.:
Effect of lipopolysaccharide mutations on the pathogenesis of experimental Salmonella gastroenteritis.
Infect. and Immun. 40 (1983) 236-244
- 64) Mullan, N.A., Newsome, P.M., Cunningham, P.G., Palmer, G.H., Wilson, M.E.:
Protection against gram-negative infections with antiserum to lipid A from Salmonella minnesota R595.
Infect. and Imm. 10 (1974) 1195-1201

- 65) Neter, E.:
Bacterial hemagglutination and hemolysis.
Bacteriol.Rev. 20 (1956) 166-188
- 66) Neter, E., Gorzynsky, E.A., Gino, R.M., Westphal, O., Lüderitz, O.:
The enterobacterial hemagglutination test and its diagnostic potentialities.
Can.J.Microbiol. 2 (1956) 232-244
- 67) Neter, E.:
The role of the pathogen and the host in pathogenesis - an overview-
Klin.Woschr. 60 (1982) 691-692
- 68) Nikaido, H., Nakae T.:
The outer membrane of gram-negative bacteria.
In: Rose A.H., Morris, I.G. (eds): Advances in microbial physiology Vol.20, Academic Press, London (1979) 163-250
- 69) Nixdorff, K.K., Schlecht, S.:
Heterogeneity of the haemagglutinin responses to Salmonella minnesota R-antigens in rabbits.
J Gen.Microbiol. 71 (1972) 425-440
- 70) Novotny, A., Behling, V.H.:
Studies on host defenses enhanced by endotoxins - a brief review.
Klin. Woschr. 60 (1982) 735-739
- 71) Oellerich, M.:
Enzyme immuno assays in clinical chemistry- present status and trends.
J.Clin.Chem.Clin.Biochem. 18 (1980) 197
- 72) Olling, S., Mattsby-Baltzer, I.:
Histopathology and anti lipid A antibodies in Experimental Pyelonephritis in rats, "Clinical, Bacteriological and Immunological Aspects of Urinary Tract Infection in Children".
ed. H.Schulte-Wissermann (G.Thieme-Verlag 1982)
- 73) Richmann, A.V., Okulsky, E.G., Balis, J.U.:
New concepts in the pathogenesis of acute tubular necrosis associated with sepsis.
Ann.Clin.Lab.Sci.11 (1981) 211-219
- 74) Rietschel, E.T., Kim, Y.B., Watson, D.W., Galanos, C., Lüderitz O., Westphal, O.:
Pyrogenicity and immunogenicity of lipid A complexed with bovine serum albumin or human serum albumin.
Infect. Immun. 8 (1973) 173-177
- 75) Rietschel, E.T., Galanos, C.:
Lipid A antiserum-mediated protection against lipopolysaccharide- and lipid A- induced fever and skin necrosis.
Infect.Immun.15 (1977) 34-49

- 76) Rietschel, E.T., Wollenweber H.W., Zähringer, U., Lüderitz, O.:
Lipid A the lipid component of bacterial lipopolysaccharides: relation of chemical structure and biological activity.
Klin.Woschr. 60 (1982) 705-709
- 77) Roppel, J., Mayer, H., Weckesser, J.:
Identifikation of a 2,3 diamino-2,3 dideoxyhexose in the lipid A component of lipopolysaccharides of *Knodopseudomonas viridis* and *Rhodopseudomonas palustris*.
Carbohydr.Res. 40 (1975) 31-40
- 78) Rosner, M.K., Khorana, H.G., Satterthwait, A.C.:
The structure of lipopolysaccharide from a heptoseless mutant of *Escherichia coli* K-12-. II.
The application of 31-PNMR-Spectroscopy.
J.Biol.Chem. 254 (1979) 5918-25
- 79) Rushmann, E., Niehbar, C.:
Bestimmung der Antigenaktoren des Kernpolysaccharids von *S. minnesota* und *S.ruiti*-R-Mutanten.
Zentralbl.Bakteriol.Mikrobiol.Hyg.222 (1972) 326-41
- 80) Schade, u., Rietschel, E.T.:
The role of prostagandins in endotoxic activities.
Klin.Woschr. 60 (1982) 743-745
- 81) Scharpe, S.L., Cooreman, W.M., Blomme, W.J., Laekeman, G.M.:
Quantitative enzyme immunoassay: Current status.
Clin.Chem.22/6 (1976) 733-738
- 82) Schüßler, P., Kruis, W., Marget, w.:
Lipod-A-Antikörpertiter bei Morbus Crohn.
Klin. Woschr. 54 (1976) 1055-1056
- 83) Schuurs, A.H.W.M., van Weeman, B.K.:
Enzyme-immunoassay.
Clin.Chim.Acta 81 (1977).1-40
- 84) Sheldon, M., Wolff, M.D.:
The treatment of gram-negative bacteremia and shock. *N Engl J Med* 307 Nr. 20 (1982) 1267-1268
- 85) Simon, G., Reindke, B., Marget, W.:
Lipoid-A-Antikörpertiter bei Pyelonephritis und an deren Infektionskrankheiten mit gram-negativen Bakterien.
Infection 2 (1974) 178-184
- 86) Strittmatter, W., Weckesser, J., Salimath P.V., Galanos, C.:
Nontoxic lipopolysaccharide from *Rhodopseudomonas sphaeroides* ATCC 17023.
J.Bacteriol. 155 (1983) 153-158

- 87) Sullivan M.J.O., Bridges, J.W., Marks, V.:
Enzyme immuno assay : A review.
Ann.Clin.Biochem. 16 (1979) 221
- 88) Takayama, K., Quereshi, N., Ribi, E., Cantrell, J.L., Amano, K.:
Use of endotoxin in cancer - immunotherapy and characterisation of its nontoxic but active lipid A components. In: Anderson, L., Unger, F., eds.:
Bacterial lipopolysaccharides: Structure, synthesis and biological activities. Washington P.C.:
American Chemical Society (1983) 219-33
- 89) Urbaschek, R., Urbaschek, B.:
Aspects of beneficial endotoxin-mediated effects.
Klin. Wochenschr. 60 (1982) 746-748
- 90) Voller, A., Bidwell, D.E., Barlett, A.:
Enzyme immuno assays in diagnostic medicine.
Bull. WHO (1976) 53-54
- 91) Voller, A., Bartlett, A., Bidwell, D.E.:
Enzyme immuno assay with special reference to ELISA techniques.
J.Clin.Path. 31 (1978) 507
- 92) Westenfelder, M., Galanos, C., Withöft, A., Lang, G.:
Vorkommen, Bedeutung und klinische Konsequenz der Lipoid-A-Antikörper-Titer bei Patienten mit Harnwegsinfekt.
Infection 5 (1977) 144-148
- 93) Westenfelder, M., Galanos, C., Madson, P.O., Marget, W.:
Pathological activities of lipid A: experimental studies in relation to chronic pyelonephritis. In:
Schlesinger, D. (ed.), "Mikrobiologie", American Society for Microbiology,
Washington D.C. (1977) 277-279
- 94) Westenfelder, M., Galanos, C., Marget, M.:
Role of antibodies to lipid A in nephritis induced by lipid A: a possible mechanism in the pathogenesis of chronic pyelonephritis.
In: Kass, E.H., Brummitt, W. (eds.), Infections of the Urinary Tract, University of Chicago Press,
Chicago/London (1978), pp 100-104
- 95) Westphal, O., Lüderitz, O.:
Chemische Erforschung von Lipopolysacchariden gram-negativer Bakterien.
Angew.Chem 66 (1954) 407-417
- 96) Westphal, O.:
Bacterial endotoxins.
The 2nd Carl Prausnitz Memorial Lecture.
Int.Arch.Allergy, Appl.Immun. 49 (1975) 1-43

- 97) Westphal, O., Jann, K., Himmelsbach, K.:
Chemistry and immunchemistry of bacterial lipopolysaccharides as cell wall antigens and endotoxins.
In: Prog.Allergy 33, Karger-Verlag, Basel, 9-39
- 98) Wisdom, G.B.:
Enzyme immuno assay.
Clin.Chem. 22 (1976) 1243
- 99) Wolff, S.M., Bennet, J.:
Gram-negative rod bacteremia.
N.Engl.J.Med. 291 (1974) 733-734
- 100) Wollenweber, H.W., Broady, K.W., Lüderitz, O.,
Rietschel, E.T.:
The chemical structure of lipid A. Demonstration
of amide-linked 3-acyloxyacyl residues in
Salmonella minnesota Re lipopolysaccharid.
Eur.J.Bioch. 124 (1982) 191-198
- 101) Wollenweber, H.W., Schlecht, S., Lüderitz, O.,
Rietschel, E.T.:
Fatty acids in lipopolysaccharides of Salmonella
species grown at low temperature. Identification
and position.
Eur.J. Bioch. 130 (1983) 167-171
- 102) Yasuda, T., Kanegasaki, S., Tsumita, T.,
Tadakuma, T., Homa, J.Y., Inage, M., Kusumoto, S.,
Shiba, T.:
Biological activity of chemically synthesized
analogues of lipid A. Demonstration of adjuvant
effect in hapten-sensitized liposomal system.
Eur.J.Biochem. 124 (1982) 405-407
- 103) Ziegler, E.J., Douglas, H., Sherman, J.E., Davis,
L.E., Braude, A.I.:
Treatment of E.Coli and Klebsiella bacteremia in
agranulocytic animals with antiserum to a UDP-Gal
epimerase deficient mutant.
J. Immunol. 111 (1973) 433-438
- 104) Ziegler, E., McCutchan, J., Fierer, J., Glauser,
M., Sadoff, J., Douglas, H., Braude, A.:
Treatment of gram-negative bacteremia and shock
with human antiserum to a mutant E.Coli.
N.Engl. J. Med. 307 (1982) 1225-1230

Anhang:

- 105) Aketagawa, J., Miyatu, T., Ohtsubo, S., Nakamura, T., Moritu, T., Hayshida, H., Sadaaki, I.:
Primary structure of limulus anticoagulant antilipopolysaccharide factor.
J.Biol.Chem. 261 (1986) 7357-7365
- 106) Marget, W.:
Lipoid A-Antikörpertiter beim Menschen.
Infection 15 Nr.2 (1987) 142-145
- 107) Schedel, I.:
New aspects in the treatment of gram-negative bacteremia and septic shock.
Manuskript v.15.1.1988 zum Editorial in
Infection Nr.1 (1988)

7 . . ANHANG :

Tabelle 1: Chirurgische Patienten:

Hauptgruppe H0

Tabelle 2: Hauptgruppe H1

Tabelle 3: Hauptgruppe H3

Tabelle 4: Morbus-Crohn-Patienten

-inaktives Stadium-

Tabelle 5: -aktives Stadium-

Tabelle 6: Kontrollgruppe

Tabelle 7: Relative Häufigkeitsverteilung

bei der semiquantitativen Bewertung

Tabelle 8: Statistische Gruppenbeschreibung

Tabelle 9: Statistische Vergleiche

Tabelle 10: Dateienschlüssel

Tabelle 1: Hauptgruppe H0

a) Untergruppe MOH0

Nr.	J	m/w	Art des Eingriffs	Wertung	
				IgM	IgG
1	70	m	aortobifemorale Prothese	-	-
2	51	m	Spaltung einer Analfistel	-	-
3	58	w	aortobifemorale Prothese	-	-
4	72	w	Sigma/Ileocecal-Resektion	-	-
5	42	w	Ausr./retroper. Osteomyelitis	-	-
6	59	w	Gastroenterostomie	-	-
7	36	w	Anus praeter- Rückverlagerung	-	-
8	53	w	Exstirp./retroper. Lipom	(+)	-
9	78	m	Cholecystektomie	-	-
10	53	m	AV-Resektion des Magens	-	-
11	75	m	aortofemoraler Bypass	-	-
12	61	m	Y-Prothese	-	-
13	62	w	Y-Prothese	-	-
14	27	w	Cholecystektomie	-	-
15	39	m	Ileotransversostomie	-	-
16	79	m	Exstirp./Rektumadenom	-	+
17	74	w	Exstirp./retroper. Lipom	-	+
18	20	w	Adrenalektomie	+	-
19	54	m	Rohrprotheseninterponat	+	-
20	67	m	aortobiiliakale Prothese	-	-
21	53	w	Colonsegmentresektion	(+)	++
22	38	w	Dünndarmteilresektion	++	++
23	70	m	Rohrprotheseninterponat	-	-
24	50	m	Ileotransversostomie	-	-
25	69	m	Anlage eines Anus praeter	+	-
26	76	m	Laparatomie	++	-
27	73	m	Rohrprotheseninterponat	-	-
28	20	m	Frontobasisrevision	-	-
29	13	w	Ulcusübernähung	(+)	-

Tabelle 1: Hauptgruppe H0
a) Untergruppe MOH0

	IGM			IGG		
	1:10	1:100	1:1000	1:10	1:100	1:1000
	M1	M2	M3	G1	G2	G3
1	0,389	0,277	0,222	0,209	0,286	0,371
2	0,324	0,350	0,277	0,175	0,403	0,362
3	0,582	0,269	0,243	0,334	0,249	0,258
4	0,730	0,310	0,269	0,859	0,505	0,473
5	0,358	0,323	0,223	0,169	0,341	0,245
6	0,456	0,254	0,247	0,448	0,252	0,354
7	0,672	0,373	0,235	0,370	0,229	0,287
8	1,096	0,404	0,176	0,281	0,234	0,172
9	0,659	0,629	0,160	0,866	0,299	0,163
10	0,839	0,391	0,090	0,390	0,295	0,180
11	0,584	0,211	0,155	0,294	0,196	0,243
12	0,632	0,281	0,189	0,186	0,141	0,230
13	0,631	0,205	0,188	0,298	0,163	0,178
14	0,248	0,158	0,173	0,167	0,177	0,221
15	0,834	0,274	0,160	0,153	0,143	0,185
16	0,321	0,165	0,157	1,732	0,480	0,225
17	0,485	0,330	0,245	1,367	0,788	0,265
18	2,682	0,656	0,218	0,298	0,279	0,187
19	2,289	0,693	0,350	0,145	0,310	0,237
20	0,629	0,376	0,236	0,413	0,277	0,213
21	1,051	0,486	0,264	2,361	1,016	0,218
22	2,858	2,626	2,483	2,888	2,811	2,611
23	0,229	0,119	0,087	0,424	0,337	0,282
24	0,368	0,225	0,173	0,947	0,271	0,132
25	2,215	0,579	0,000	0,476	0,452	0,215
26	2,546	2,653	0,000	0,197	0,164	0,000
27	0,112	0,104	0,077	0,533	0,251	0,207
28	0,009	0,244	0,213	0,441	0,220	0,300
29	1,024	0,471	0,183	0,166	0,205	0,226

Tabelle 1: Hauptgruppe H0

b) Untergruppe M1H0

Nr.	J	m/w	Art des Eingriffs	Wertung	
				IgM	IgG
30	71	w	Exstirp./mesench. Beckentumor	-	-
31	79	m	Sigmasegmentresektion	-	+
32	75	m	Exstirp./Rectumcarcinom	-	(+)
33	49	m	Gastrektomie	+	-
34	52	w	Anlage/ Anus praeter	+	-
35	73	w	Gastroenterostomie	-	-
36	62	w	Exstirp./retroper. Tumor	-	-
37	50	m	perienale Exstirpation	-	-
38	77	w	Hepaticojejunostomie	-	-
39	57	m	Sigmasegmentresektion	-	-
40	68	w	Bilroth II-Operation	-	-
41	72	m	Gastrektomie	++	-
42	58	w	Rektumresektion	++	+

Tabelle 1: Hauptgruppe H0
b) Untergruppe M1H0

	IGM			IGG		
	1:10	1:100	1:1000	1:10	1:100	1:1000
	M1	M2	M3	G1	G2	G3
30	0,280	0,251	0,224	0,132	0,226	0,395
31	0,886	0,180	0,146	2,856	0,587	0,237
32	0,738	0,306	0,188	1,059	0,198	0,186
33	2,804	0,566	0,282	0,200	0,141	0,131
34	1,570	0,994	0,082	0,295	0,220	0,195
35	0,510	0,544	0,383	0,374	0,413	0,381
36	0,784	0,505	0,215	0,301	0,188	0,135
37	0,578	0,260	0,190	0,304	0,181	0,146
38	0,326	0,157	0,123	0,186	0,136	0,132
39	0,398	0,242	0,189	0,889	0,274	0,183
40	0,356	0,234	0,218	0,238	0,129	0,154
41	2,804	2,780	2,391	0,229	0,152	0,132
42	2,858	2,811	1,437	1,315	1,238	0,266

Tabelle 1: Hauptgruppe H0

c) Untergruppe M2H0

Nr.	J	m/w	Art des Eingriffs	Wertung	
				IgM	IgG
43	31	m	Gastr./Splenekt./Netzresekt.	-	-
44	55	m	Anastomosenresekt. (Rezidiv)	(+)	-
45	62	m	Palliativop./Bronchialcarc.	-	-
46	43	m	Palliativop./Oesophagusca.	-	-
47	66	m	Rohrprotheseninterp./Lymphom	-	-
48	55	m	Gastrekt./Splenekt./Colonres.	-	-
49	28	m	SPV-Vagotomie/Niereninsuff.	-	-
50	64	w	Laparatomie	-	-
51	53	w	Jejunostomie/Leberexcision	-	-
52	55	m	palliativ. Oesoph.-Jejun.Byp.	-	-
53	61	w	Revisionsop./Analca.	-	+
54	53	m	Palliativop./Gallengangsneopl.	-	-
55	34	w	Palliativop./Oesoph.Jejunost.	-	-
56	47	m	Sigmaresektion	-	-
57	61	w	Gastr./Splenekt./Oes.Jejunost.	-	-
58	42	m	Pneumonektomie	-	-
59	50	m	Abd. Exstirp./Rezid.Rektumca.	-	-
60	59	m	Gastr./Splenekt./Oes.Jejunost.	-	+
61	44	m	Gastrektomie	-	-
62	46	m	Oesophago-Jejunostomie	-	-
63	40	w	Abd./perien. Excision/Rezidiv	-	-
64	49	w	Oesophago-Jejunostomie	-	-
65	54	m	Coloninterponat	-	-
66	72	m	pall. Op./Mediastinaltumor	-	-
67	59	m	Splenekt./BII/Netzresektion	-	-
68	31	m	Hemihepatektomie	-	-
69	52	m	Pankreas/Nierentransplantation	-	-

Tabelle 1: Hauptgruppe H0
c) Untergruppe M2H0

	IGM			IGG		
	1:10	1:100	1:1000	1:10	1:100	1:1000
	M1	M2	M3	G1	G2	G3
43	0,649	0,470	0,263	0,150	0,268	0,243
44	0,992	0,341	0,285	0,704	0,255	0,258
45	0,512	0,303	0,303	0,396	0,233	0,307
46	0,573	0,653	0,172	0,286	0,226	0,136
47	0,229	0,094	0,082	0,196	0,220	0,195
48	0,666	0,236	0,176	0,228	0,152	0,155
49	0,771	0,363	0,191	0,215	0,354	0,407
50	0,460	0,364	0,188	0,222	0,382	0,181
51	0,492	0,268	0,265	0,266	0,132	0,269
52	0,491	0,252	0,237	0,337	0,185	0,268
53	0,320	0,120	0,098	1,323	0,562	0,197
54	0,576	0,226	0,090	0,928	0,248	0,273
55	0,316	0,190	0,187	0,274	0,185	0,191
56	0,507	0,256	0,177	0,283	0,179	0,157
57	0,410	0,157	0,151	0,212	0,154	0,172
58	0,238	0,257	0,176	0,234	0,256	0,166
59	0,447	0,248	0,134	0,265	0,187	0,130
60	0,350	0,185	0,174	1,945	0,592	0,339
61	0,542	0,251	0,171	0,152	0,215	0,189
62	0,306	0,142	0,179	0,371	0,194	0,251
63	0,466	0,271	0,168	0,397	0,422	0,244
64	0,111	0,308	0,192	0,131	0,226	0,190
65	0,536	0,377	0,243	0,382	0,378	0,320
66	0,366	0,179	0,000	0,972	0,206	0,000
67	0,352	0,145	0,125	0,338	0,137	0,197
68	0,521	0,256	0,266	0,719	0,428	0,345
69	0,174	0,308	0,192	0,107	0,226	0,190

Tabelle 2: Hauptgruppe H1

a) Untergruppe MOH1

Nr.	J	m/w	Art des Eingriffs	Wertung	
				IgM	IgG
2	51	m	Spaltung einer Analfistel	-	-
4	72	w	Sigma/Ileocoecal-Resektion	-	-
6	59	w	Gastroenterostomie	-	-
7	36	w	Anus praeter- Rückverlagerung	-	-
8	53	w	Exstirp./retroper. Lipom	-	-
9	78	m	Cholecystektomie	-	-
10	53	m	AV-Resektion des Magens	-	-
11	75	m	aortofemoraler Bypass	-	-
12	61	m	Y-Prothese	-	-
13	62	w	Y-Prothese	-	-
14	27	w	Cholecystektomie	-	-
15	39	m	Ileotransversostomie	-	-
16	79	m	Exstirp./Rektumadenom	-	-
17	74	w	Exstirp./retroper. Lipom	-	+
18	20	w	Adrenalektomie	+	-
19	54	m	Rohrprotheseninterponat	+	-
20	67	m	aortobiliakale Prothese	-	-
21	53	w	Colonsegmentresektion	-	-
22	38	w	Dünndarmteilresektion	++	++
23	70	m	Rohrprotheseninterponat	-	-
24	50	m	Ileotransversostomie	-	-
25	69	m	Anlage eines Anus praeter	-	-
27	73	m	Rohrprotheseninterponat	-	-
28	20	m	Frontobasisrevision	-	-
29	13	w	Ulcusübernähung	-	-

Tabelle 2: Hauptgruppe H1
a) Untergruppe MOH1

	IGM			IGG		
	1:10	1:100	1:1000	1:10	1:100	1:1000
	M1	M2	M3	G1	G2	G3
2	0,278	0,290	0,254	0,151	0,344	0,303
4	0,324	0,280	0,245	0,350	0,329	0,446
6	0,490	0,293	0,228	0,410	0,291	0,383
7	0,476	0,361	0,230	0,420	0,343	0,215
8	0,412	0,235	0,160	0,185	0,444	0,258
9	0,373	0,273	0,172	0,303	0,309	0,301
10	0,258	0,201	0,231	0,188	0,251	0,236
11	0,532	0,205	0,152	0,258	0,181	0,221
12	0,383	0,198	0,173	0,189	0,160	0,156
13	0,447	0,200	0,179	0,191	0,184	0,150
14	0,334	0,161	0,130	0,201	0,246	0,259
15	0,501	0,339	0,165	0,251	0,169	0,161
16	0,239	0,159	0,154	0,697	0,302	0,187
17	0,424	0,206	0,164	0,112	0,589	0,184
18	2,118	0,573	0,273	0,545	0,269	0,178
19	1,520	0,580	0,280	0,158	0,255	0,239
20	0,842	0,326	0,224	0,432	0,258	0,225
21	0,404	0,347	0,234	0,650	0,407	0,248
22	2,858	2,812	2,811	2,889	2,811	2,720
23	0,248	0,093	0,074	0,351	0,224	0,188
24	0,398	0,227	0,165	0,615	0,385	0,134
25	0,745	0,512	0,345	0,199	0,224	0,215
27	0,184	0,171	0,156	0,570	0,357	0,257
28	0,050	0,272	0,208	0,248	0,220	0,169
29	0,195	0,257	0,163	0,161	0,214	0,236

Tabelle 2: Hauptgruppe H1

b) Untergruppe M1H1

Nr.	J	m/w	Art des Eingriffs	Wertung	
				IgM	IgG
30	71	w	Exstirp./mesench. Beckentumor	-	-
32	75	m	Exstirp./Rectumcarcinom	-	+
33	49	m	Gastrektomie	+	-
34	52	w	Anlage/ Anus praeter	-	-
35	73	w	Gastroenterostomie	-	-
36	62	w	Exstirp./retroper. Tumor	-	-
37	50	m	perienale Exstirpation	-	-
38	77	w	Hepaticojejunosomie	-	-
39	57	m	Sigmasegmentresektion	-	-
40	68	w	Bilroth II-Operation	-	-
41	72	m	Gastrektomie	+	-
42	58	w	Rektumresektion	++	-

Tabelle 2: Hauptgruppe H1
b) Untergruppe M1H1

	IGM			IGG		
	1:10	1:100	1:1000	1:10	1:100	1:1000
	M1	M2	M3	G1	G2	G3
30	0,286	0,276	0,216	0,120	0,253	0,130
32	0,342	0,166	0,129	1,421	0,579	0,195
33	2,163	0,531	0,255	0,133	0,137	0,144
34	0,343	0,258	0,198	0,311	0,177	0,127
35	0,400	0,370	0,201	0,231	0,281	0,234
36	0,773	0,345	0,177	0,279	0,150	0,132
37	0,245	0,227	0,178	0,221	0,188	0,144
38	0,271	0,144	0,125	0,147	0,131	0,145
39	0,339	0,217	0,179	0,307	0,166	0,130
40	0,406	0,256	0,213	0,235	0,149	0,249
41	2,482	0,558	0,358	0,287	0,210	0,144
42	2,858	2,811	1,237	0,342	0,265	0,155

Tabelle 2: Hauptgruppe H1

c) Untergruppe M2H1

Nr.	J	m/w	Art des Eingriffs	Wertung	
				IgM	IgG
43	31	m	Gastr./Splenekt./Netzresekt.	-	-
46	43	m	Palliativop./Oesophagusca.	-	-
47	66	m	Rohrprotheseninterp./Lymphom	-	-
48	55	m	Gastrekt./Splenekt./Colonres.	-	-
49	28	m	SPV-Vagotomie/Niereninsuff.	-	-
50	64	w	Laparatomie	-	-
51	53	w	Jejunostomie/Leberexcision	-	-
52	55	m	palliativ. Oesoph.-Jejun.Byp.	-	-
53	61	w	Revisionsop./Analca.	-	-
54	53	m	Palliativop./Gallengangsneopl.	-	-
55	34	w	Palliativop./Oesoph.Jejunost.	-	-
56	47	m	Sigmaresektion	-	-
57	61	w	Gastr./Splenekt./Oes.Jejunost.	-	-
58	42	m	Pneumonektomie	-	-
60	59	m	Gastr./Splenekt./Oes.Jejunost.	-	+
61	44	m	Gastrektomie	-	-
62	46	m	Oesophago-Jejunostomie	-	-
63	40	w	Abd./perien. Excision/Rezidiv	-	-
64	49	w	Oesophago-Jejunostomie	-	-
65	54	m	Coloninterponat	-	-
66	72	m	pall. Op./Mediastinaltumor	-	(+)
67	59	m	Splenekt./BII/Netzresektion	-	-
68	31	m	Hemihepatektomie	-	-
69	52	m	Pankreas/Nierentransplantation	-	-

Tabelle 2: Hauptgruppe H1
c) Untergruppe M2H1

	IGM			IGG		
	1:10	1:100	1:1000	1:10	1:100	1:1000
	M1	M2	M3	G1	G2	G3
43	0,612	0,340	0,262	0,150	0,245	0,258
46	0,495	0,399	0,335	0,254	0,314	0,215
47	0,216	0,152	0,094	0,307	0,306	0,309
48	0,604	0,225	0,157	0,289	0,193	0,141
49	0,569	0,328	0,202	0,142	0,224	0,174
50	0,485	0,231	0,265	0,446	0,172	0,142
51	0,339	0,240	0,251	0,180	0,157	0,133
52	0,447	0,314	0,223	0,211	0,161	0,136
53	0,285	0,120	0,096	0,409	0,269	0,131
54	0,455	0,398	0,206	0,557	0,301	0,165
55	0,367	0,310	0,174	0,236	0,214	0,104
56	0,515	0,256	0,177	0,292	0,179	0,157
57	0,259	0,151	0,156	0,205	0,182	0,162
58	0,223	0,197	0,140	0,228	0,224	0,174
60	0,305	0,160	0,142	2,004	0,566	0,451
61	0,299	0,231	0,157	0,188	0,220	0,164
62	0,302	0,212	0,179	0,289	0,215	0,205
63	0,711	0,428	0,189	0,650	0,410	0,265
64	0,118	0,133	0,091	0,191	0,195	0,174
65	0,476	0,352	0,238	0,378	0,397	0,285
66	0,306	0,259	0,191	0,921	0,589	0,489
67	0,225	0,206	0,147	0,211	0,166	0,155
68	0,686	0,472	0,414	0,483	0,363	0,281
69	0,013	0,165	0,235	0,230	0,217	0,199

Tabelle 3: Hauptgruppe H3

a) Untergruppe M0H3

Nr.	J	m/w	Art des Eingriffs	Wertung	
				IgM	IgG
1	70	m	aortobifemorale Prothese	-	-
3	58	w	aortobifemorale Prothese	-	-
5	42	w	Ausr./retroper. Osteomyelitis	++	-
19	54	m	Rohrprotheseninterponat	+	-
20	67	m	aortobiiliakale Prothese	+	-
21	53	w	Colonsegmentresektion	-	+
22	38	w	Dünndarmteilresektion	++	++
23	70	m	Rohrprotheseninterponat	-	-
24	50	m	Ileotransversostomie	-	-
25	69	m	Anlage eines Anus praeter	+	-
26	76	m	Laparatomie	++	-
27	73	m	Rohrprotheseninterponat	-	-
29	13	w	Ulcusübernähung	-	-

Tabelle 3: Hauptgruppe M3

a) Untergruppe M0H3

	IGM			IGG		
	1:10	1:100	1:1000	1:10	1:100	1:1000
	M1	M2	M3	G1	G2	G3
1	0,306	0,260	0,228	0,202	0,354	0,297
3	0,556	0,280	0,266	0,217	0,294	0,333
5	2,743	1,211	0,284	0,152	0,292	0,247
19	1,891	0,709	0,321	0,167	0,240	0,231
20	1,218	0,605	0,264	0,452	0,249	0,218
21	0,584	0,388	0,282	1,432	0,783	0,358
22	2,858	2,811	2,812	2,889	2,813	2,453
23	0,247	0,113	0,090	0,342	0,364	0,273
24	0,398	0,172	0,186	0,584	0,205	0,159
25	1,777	0,591	0,431	0,296	0,219	0,147
26	2,859	2,812	2,382	0,238	0,161	0,105
27	0,255	0,239	0,214	0,785	0,370	0,386
29	0,068	0,203	0,212	0,520	0,315	0,266

Tabelle 3: Hauptgruppe H3

b) Untergruppe M1H3

Nr.	J	m/w	Art des Eingriffs	Wertung	
				IgM	IgG
31	79	m	Sigmasegmentresektion	-	+
36	62	w	Exstirp./retroper. Tumor	-	-
37	50	m	perienale Exstirpation	-	-
38	77	w	Hepaticojejunostomie	-	-
39	57	m	Sigmasegmentresektion	-	-
40	68	w	Bilroth II-Operation	-	-
41	72	m	Gastrektomie	++	-
42	58	w	Rektumresektion	++	-

Tabelle 3: Hauptgruppe H3

b) Untergruppe M1H3

	IGM			IGG		
	1:10	1:100	1:1000	1:10	1:100	1:1000
	M1	M2	M3	G1	G2	G3
31	0,547	0,173	0,156	2,815	0,576	0,214
36	0,689	0,373	0,184	0,281	0,152	0,139
37	0,428	0,178	0,155	0,336	0,176	0,130
38	0,271	0,159	0,140	0,130	0,133	0,145
39	0,351	0,253	0,234	0,315	0,179	0,164
40	0,623	0,300	0,211	0,302	0,290	0,158
41	1,557	1,294	0,586	0,214	0,137	0,141
42	2,841	2,794	1,547	0,531	0,454	0,146

Tabelle 3: Hauptgruppe H3

c) Untergruppe M2H3

Nr.	J	m/w	Art des Eingriffs	Wertung	
				IgM	IgG
44	55	m	Anastomosenresekt. (Rezidiv)	-	-
45	62	m	Palliativop./Bronchialcarc.	-	-
53	61	w	Revisionsop./Analca.	-	-
55	34	w	Palliativop./Oesoph.Jejunost.	-	-
56	47	m	Sigmaresektion	-	-
57	61	w	Gastr./Splenekt./Oes.Jejunost.	-	-
58	42	m	Pneumonektomie	-	-
59	50	m	Abd. Exstirp./Rezid.Rektumca.	-	-
60	59	m	Gastr./Splenekt./Oes.Jejunost.	-	++
61	44	m	Gastrektomie	-	-
62	46	m	Oesophago-Jejunostomie	-	-
63	40	w	Abd./perien. Excision/Rezidiv	-	-
65	54	m	Coloninterponat	-	-
66	72	m	pall. Op./Mediastinaltumor	-	-
67	59	m	Splenekt./BII/Netzresektion	-	-
68	31	m	Hemihepatektomie	-	-

Tabelle 3: Hauptgruppe H3
c) Untergruppe M2H3

	IGM			IGG		
	1:10	1:100	1:1000	1:10	1:100	1:1000
	M1	M2	M3	G1	G2	G3
44	0,696	0,317	0,317	0,434	0,295	0,243
45	0,483	0,315	0,245	0,380	0,356	0,271
53	0,429	0,134	0,098	0,794	0,217	0,157
55	0,274	0,217	0,216	0,183	0,093	0,094
56	0,356	0,203	0,162	0,345	0,184	0,189
57	0,307	0,199	0,156	0,208	0,180	0,163
58	0,273	0,236	0,144	0,484	0,243	0,144
59	0,667	0,269	0,205	0,262	0,171	0,132
60	0,256	0,179	0,181	2,780	2,468	2,320
61	0,351	0,234	0,169	0,209	0,299	0,168
62	0,292	0,217	0,185	0,283	0,310	0,209
63	0,447	0,340	0,318	0,271	0,286	0,244
65	0,777	0,383	0,237	0,368	0,354	0,242
66	0,244	0,197	0,183	0,172	0,293	0,095
67	0,200	0,147	0,158	0,198	0,193	0,153
68	0,252	0,230	0,208	0,209	0,196	0,167

Tabelle 4: Hauptgruppe MC1
Untergruppen MC9 Und MC10

Nr.	Alt	G	AI	Operationen (Zustand nach)	Wertung	
					IgM	IgG
1	63	w	<150	Hemicolekt.	-	-
2	23	m	<150	-	-	(+)
3	30	m	<150	-	-	-
4	21	m	<150	Hemicol./Il.teilres.	-	-
5	22	m	<150	-	-	++
6	28	w	<150	-	-	-
7	53	w	<150	Fistelop.	-	-
8	41	m	<150	Transversumteilres.	-	-
9	22	w	<150	Fistelop.	(+)	++
10	39	w	<150	-	+	-
11	41	m	<150	-	-	-
12	42	m	<150	-	-	-
13	21	m	<150	-	-	-
14	19	m	<150	Hemicol./Il.teilres.	-	-
15	39	w	<150	-	-	-
16	22	w	<150	Hemicolekt.	-	(+)
17	41	m	<150	-	-	-
18	21	w	<150	-	-	-
19	26	w	<150	-	-	-
20	30	w	<150	-	-	-
21	25	m	<150	-	-	(+)
22	19	w	<150	-	-	+
23	19	w	<150	-	-	-
24	64	m	<150	Signaresektion	-	+
25	28	w	<150	-	-	-
26	31	w	<150	-	+	-
27	26	m	<150	-	+	-
28	31	m	<150	-	++	+
29	38	m	<150	Ileocoec./Rectosigm.res.	+	+
30	31	m	<150	Ileumtransvers.res.	++	++

Tabelle 4: Hauptgruppe MC1
Untergruppen MC9 und MC10

	IGM			IGG		
	1:10	1:100	1:1000	1:10	1:100	1:1000
	M1	M2	M3	G1	G2	G3
1	0,246	0,153	0,275	0,464	0,244	0,197
2	0,249	0,072	0,079	1,019	0,403	0,226
3	0,308	0,172	0,141	0,449	0,334	0,140
4	0,350	0,275	0,196	0,422	0,265	0,203
5	0,414	0,199	0,235	2,378	0,698	0,426
6	0,427	0,407	0,235	0,480	0,182	0,086
7	0,546	0,564	0,156	0,355	0,139	0,111
8	0,594	0,331	0,218	0,224	0,125	0,130
9	0,906	0,231	0,234	2,023	0,743	0,354
10	1,340	0,641	0,349	0,107	0,142	0,137
11	0,137	0,061	0,223	0,566	0,430	0,222
12	0,254	0,202	0,046	0,233	0,201	0,191
13	0,291	0,221	0,235	0,286	0,368	0,214
14	0,351	0,084	0,193	0,268	0,330	0,181
15	0,363	0,291	0,217	0,626	0,175	0,173
16	0,365	0,233	0,211	0,912	0,330	0,228
17	0,390	0,276	0,201	0,762	0,268	0,240
18	0,408	0,301	0,238	0,192	0,283	0,231
19	0,416	0,276	0,300	0,391	0,278	0,171
20	0,503	0,286	0,210	0,901	0,254	0,075
21	0,518	0,147	0,081	1,053	0,277	0,281
22	0,540	0,251	0,200	2,381	0,718	0,251
23	0,749	0,221	0,242	0,424	0,412	0,128
24	0,792	0,496	0,316	2,717	0,772	0,257
25	0,826	0,633	0,382	0,223	0,228	0,168
26	1,139	0,762	0,321	0,195	0,365	0,170
27	1,174	0,489	0,258	0,239	0,482	0,288
28	2,397	1,094	0,491	1,289	0,594	0,310
29	2,425	0,858	0,303	1,344	0,531	0,362
30	2,789	1,036	0,469	2,599	1,249	0,626

Tabelle 5: Hauptgruppe MC1

Untergruppen MC7 und MC8

Nr.	Alt	G	AI	Operationen (Zustand nach)	Wertung	
					IgM	IgG
31	63	m	>150	Quercolonresektion	-	-
32	47	m	>150	-	-	-
33	19	w	>150	-	-	-
34	22	w	>150	Hemicolektomie	-	-
35	17	w	>150	Hemicolektomie	-	-
36	29	w	>150	-	-	-
37	19	w	>150	-	(+)	-
38	26	w	>150	-	+	-
39	33	m	>150	-	-	-
40	21	m	>150	-	-	-
41	33	m	>150	Hemicolektomie	-	+
42	30	w	>150	-	-	-
43	43	w	>150	Ileum/Colonteilres.	-	++
44	39	w	>150	Ileotransversost.	-	-
45	21	m	>150	-	-	++
46	31	m	>150	-	+	-
47	29	w	>150	Hemicolektomie	+	-
48	56	w	>150	-	+	-
49	25	m	>150	-	+	-
50	41	w	>150	Ileocoecalresekt.	+	-
51	22	m	>150	-	+	++
52	41	m	>150	-	-	+

Tabelle 5: Hauptgruppe MC1
Untergruppen MC7 und MC8

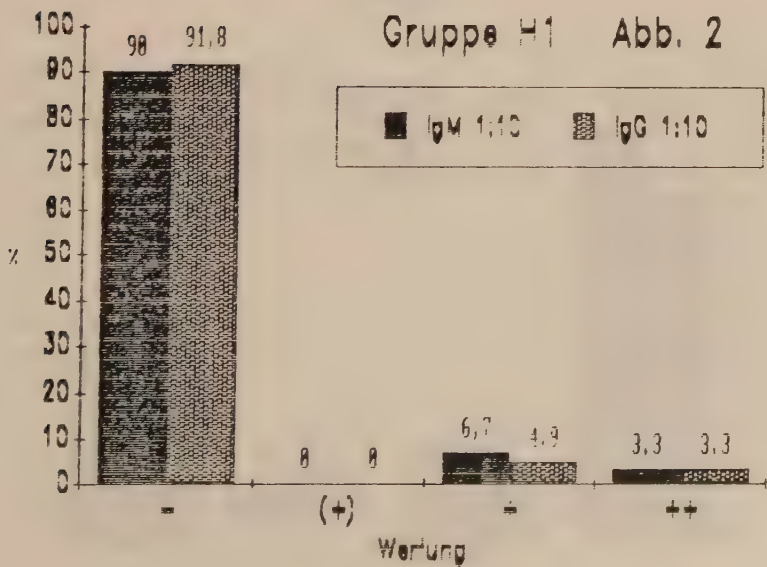
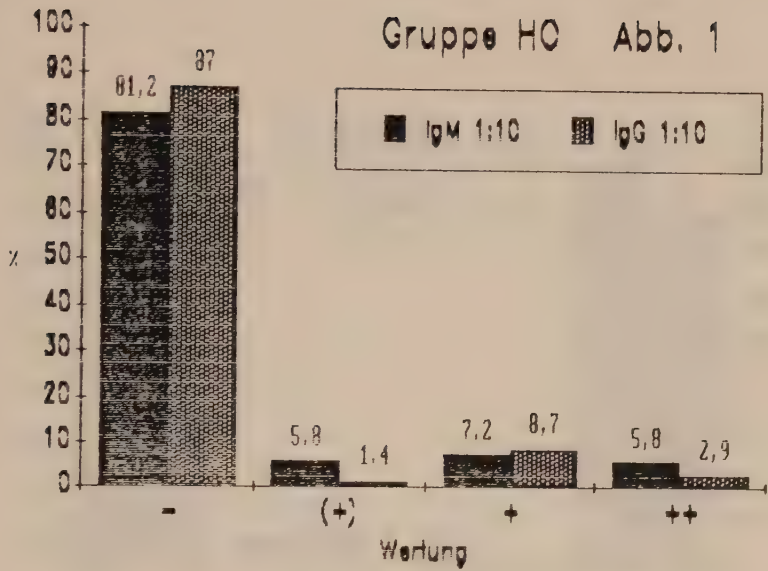
	IGM			IGG		
	1:10	1:100	1:1000	1:10	1:100	1:1000
	M1	M2	M3	G1	G2	G3
31	0,289	0,276	0,147	0,171	0,169	0,136
32	0,354	0,234	0,204	0,271	0,188	0,151
33	0,435	0,227	0,194	0,448	0,461	0,213
34	0,486	0,187	0,174	0,307	0,275	0,218
35	0,517	0,298	0,204	0,249	0,264	0,160
36	0,835	0,368	0,210	0,030	0,245	0,192
37	1,033	0,441	0,322	0,495	0,409	0,413
38	2,618	0,875	0,676	0,349	0,221	0,257
39	0,280	0,561	0,193	0,207	0,207	0,201
40	0,295	0,221	0,191	0,901	0,254	0,252
41	0,316	0,219	0,202	1,067	0,434	0,256
42	0,469	0,350	0,184	0,201	0,342	0,208
43	0,653	0,220	0,179	2,339	0,948	0,521
44	0,872	0,286	0,288	0,259	0,156	0,095
45	0,976	0,354	0,262	2,082	0,696	0,516
46	1,086	0,232	0,297	0,546	0,161	0,103
47	1,246	0,466	0,236	0,447	0,111	0,124
48	1,279	0,549	0,322	0,368	0,584	0,305
49	1,382	0,550	0,311	0,218	0,632	0,293
50	1,438	0,642	0,395	0,786	0,509	0,401
51	1,924	0,695	0,413	2,572	2,387	1,016
52	0,376	0,187	0,201	1,435	0,632	0,494

Tabelle 6: Kontrollgruppe K

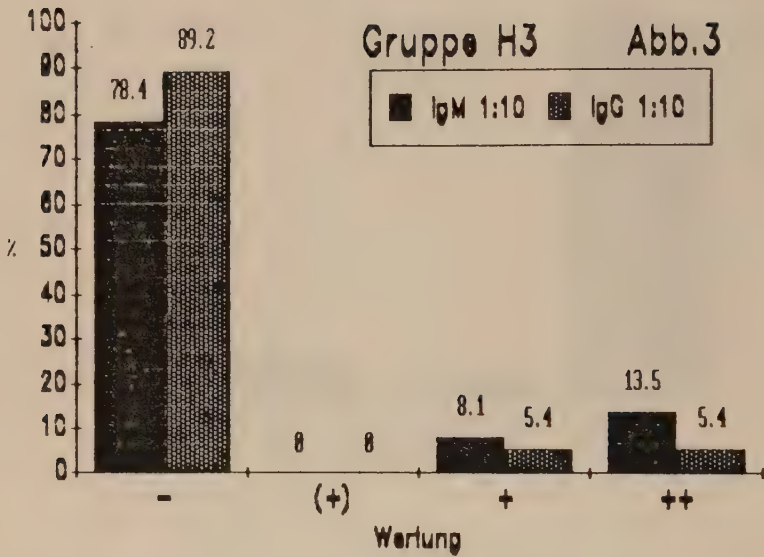
	Alter	IGM			IgM	IGG			
		1:10	1:100	1:1000		1:10	1:100	1:1000	
		M1	M2	M3		G1	G2	G3	IgG
1	21	0,537	0,411	0,230	-	1,175	0,535	0,191	+
2	24	2,074	0,503	0,208	+	0,239	0,123	0,123	-
3	24	0,535	0,128	0,050	-	0,631	0,198	0,144	-
4	25	0,356	0,127	0,136	-	0,214	0,260	0,262	-
5	26	1,524	0,519	0,219	+	1,157	0,393	0,220	(+)
6	26	0,620	0,192	0,161	-	0,187	0,101	0,094	-
7	26	0,826	0,426	0,322	-	2,842	1,375	0,325	++
8	26	0,260	0,326	0,252	-	0,162	0,113	0,119	-
9	27	0,400	0,157	0,141	-	1,590	0,844	0,532	+
10	27	0,609	0,159	0,115	-	1,776	0,508	0,491	+
11	27	0,303	0,178	0,142	-	0,201	0,168	0,119	-
12	27	0,675	0,212	0,148	-	1,043	0,239	0,152	(+)
13	28	0,692	0,186	0,108	-	1,162	0,185	0,151	(+)
14	30	0,707	0,364	0,199	-	0,388	0,172	0,136	-
15	32	0,536	0,522	0,111	-	2,315	2,483	2,282	++
16	32	0,458	0,291	0,249	-	0,206	0,261	0,261	-
17	33	0,277	0,124	0,137	-	0,584	0,289	0,265	-
18	34	2,781	1,517	0,680	++	0,220	0,284	0,283	-
19	35	1,701	0,568	0,381	+	0,170	0,130	0,108	-
20	35	0,595	0,111	0,173	-	0,973	0,259	0,144	(+)
21	36	0,296	0,188	0,107	-	0,491	0,299	0,138	-
22	36	0,357	0,126	0,096	-	0,239	0,347	0,216	-
23	37	0,428	0,135	0,067	-	2,699	0,593	0,166	+
24	40	0,199	0,187	0,068	-	2,345	0,578	0,152	+
25	40	0,674	0,221	0,134	-	0,213	0,084	0,069	-
26	40	0,612	0,388	0,214	-	0,316	0,113	0,120	-
27	42	0,297	0,165	0,260	-	0,617	0,214	0,138	-
28	43	1,493	0,607	0,286	+	0,487	0,238	0,156	-
29	43	0,325	0,237	0,112	-	0,512	0,196	0,126	-
30	43	1,011	0,351	0,104	(+)	1,693	0,579	0,143	+
31	44	0,935	0,367	0,192	-	0,706	0,310	0,142	-
32	45	0,235	0,114	0,115	-	0,180	0,173	0,147	-
33	45	0,209	0,129	0,104	-	0,241	0,255	0,180	-
34	45	0,328	0,141	0,139	-	0,158	0,156	0,135	-
35	47	1,266	0,530	0,232	+	0,218	0,181	0,119	-
36	47	0,860	0,377	0,223	-	0,347	0,226	0,186	-
37	48	1,087	0,230	0,117	(+)	2,828	1,572	0,490	++
38	48	2,749	0,675	0,268	+	2,491	0,503	0,113	+
39	49	0,829	0,199	0,120	-	1,428	0,644	0,244	+
40	49	0,404	0,131	0,104	-	0,216	0,162	0,193	-
41	50	0,498	0,232	0,188	-	0,866	0,322	0,191	-
42	52	0,890	0,349	0,156	-	0,296	0,279	0,318	-
43	54	0,998	0,380	0,206	-	0,236	0,233	0,109	-
44	54	1,280	0,593	0,190	+	0,606	0,209	0,172	-
45	55	1,093	0,375	0,275	(+)	0,824	0,374	0,157	-
46	56	0,328	0,145	0,111	-	0,397	0,241	0,182	-
47	57	0,151	0,055	0,146	-	0,296	0,149	0,186	-
48	61	0,792	0,347	0,233	-	0,282	0,089	0,056	-
49	61	0,889	0,192	0,116	-	2,768	0,587	0,401	+
50	63	0,781	0,154	0,129	-	0,154	0,149	0,107	-

Tabelle 7:

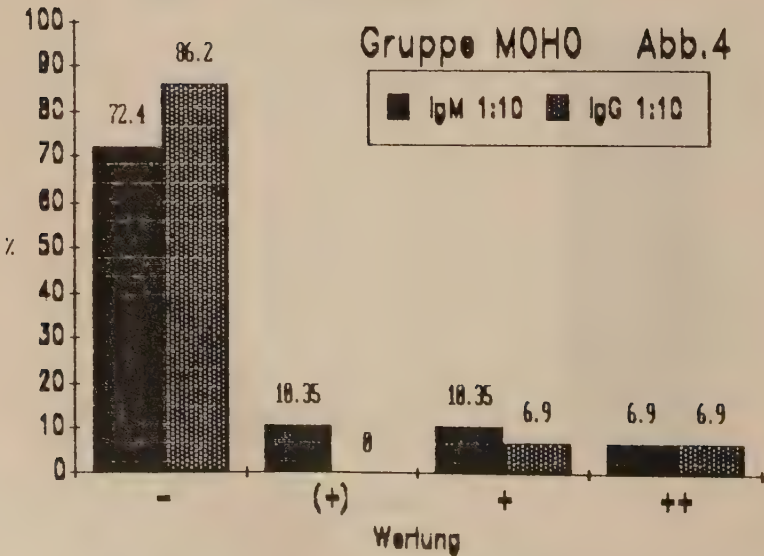
Relative Häufigkeitsverteilung
bei der semiquantitativen Bewertung

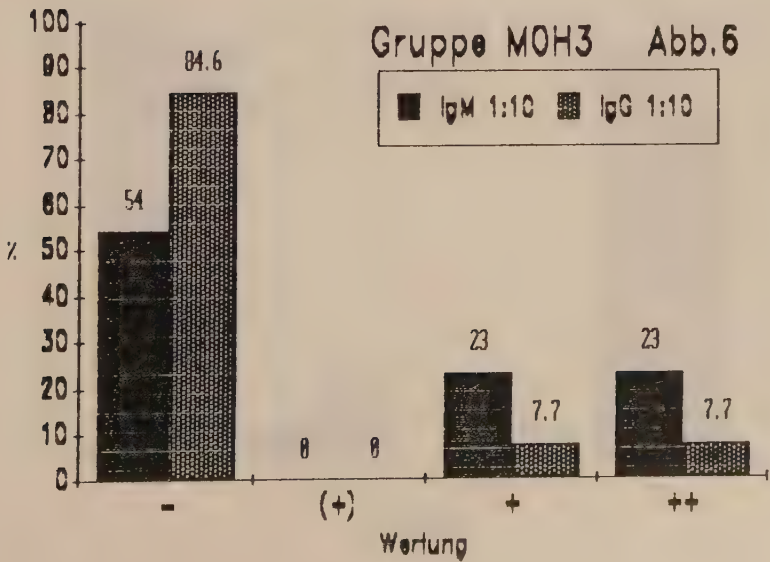
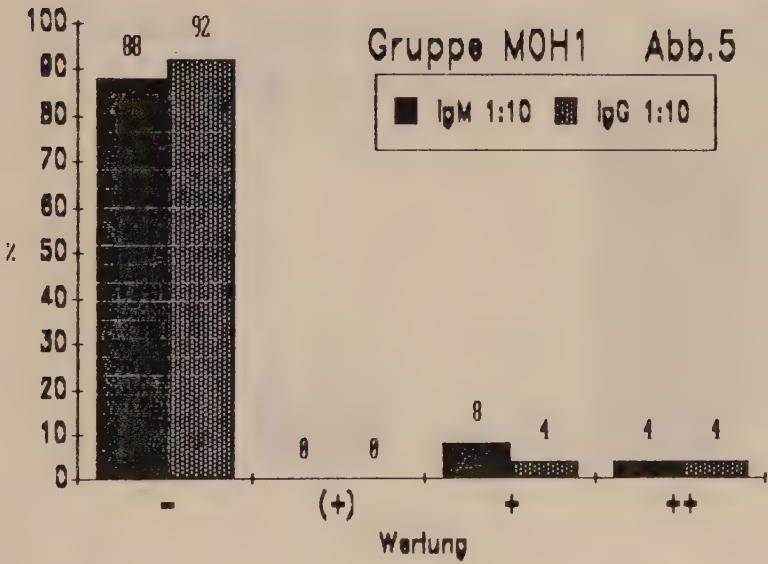


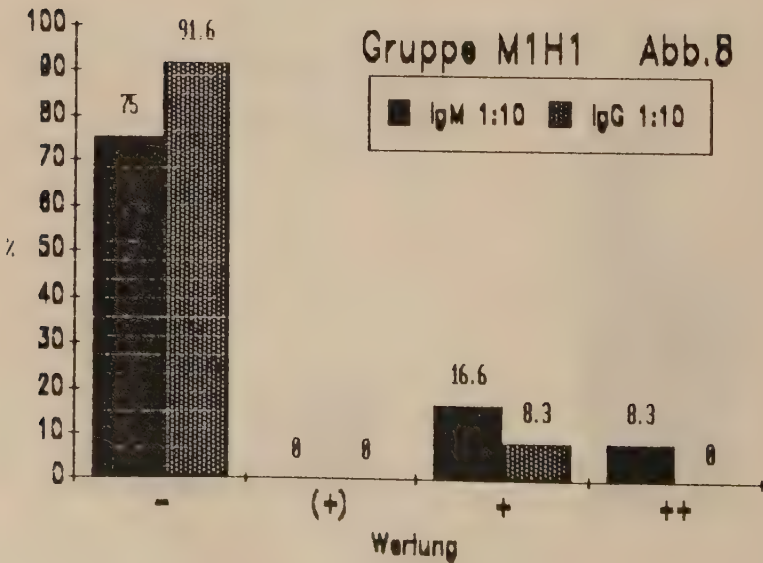
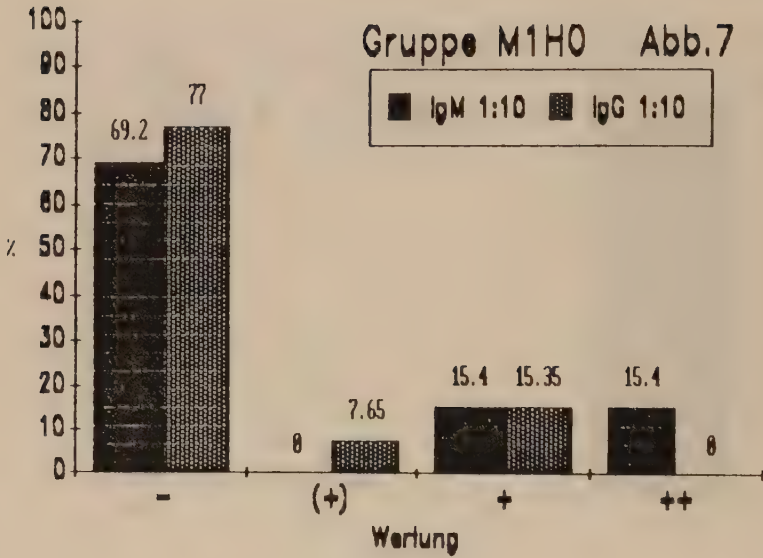
Gruppe H3 Abb.3

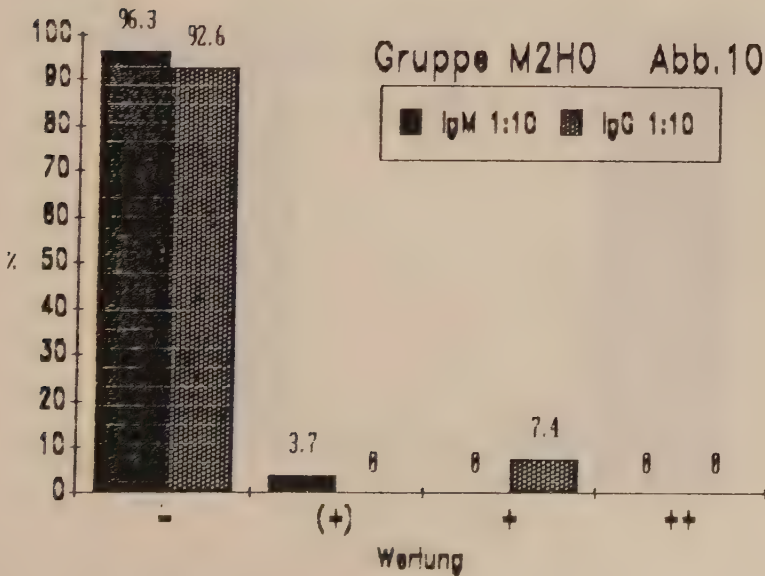
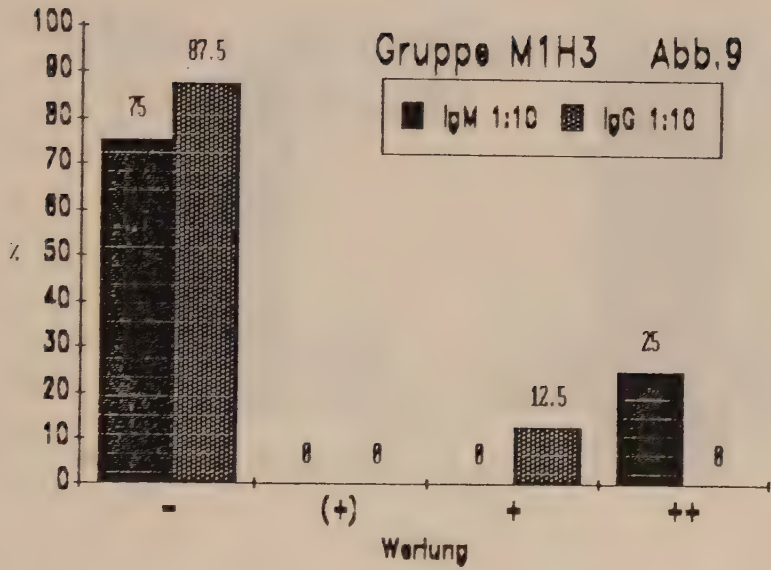


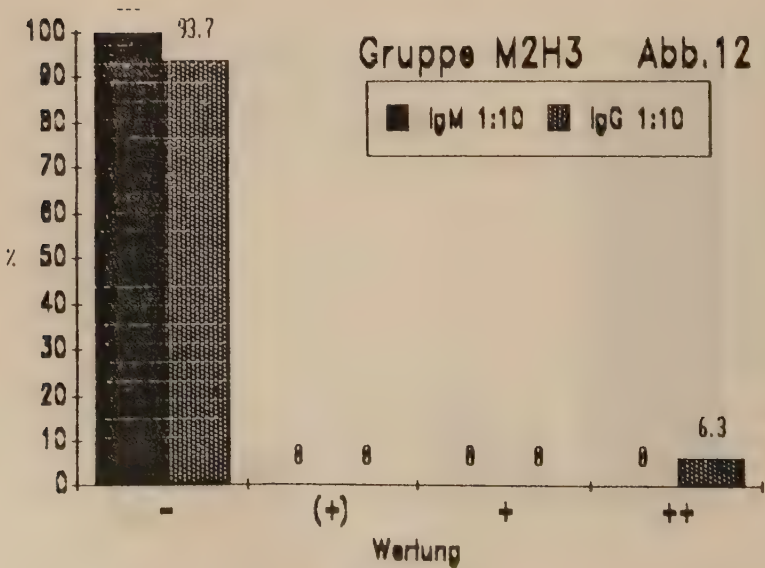
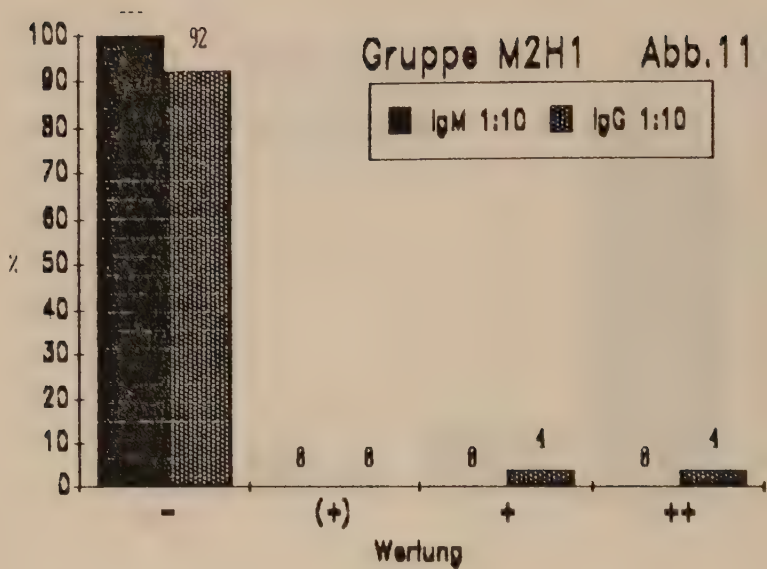
Gruppe MOHO Abb.4

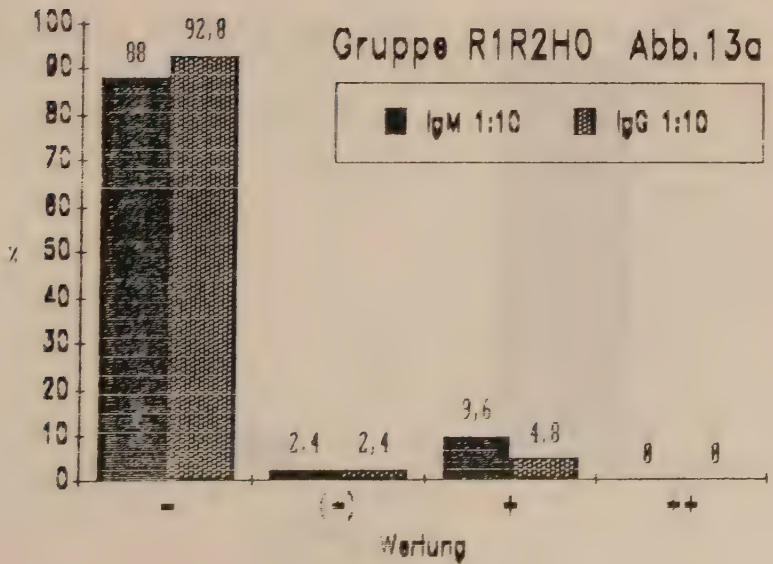
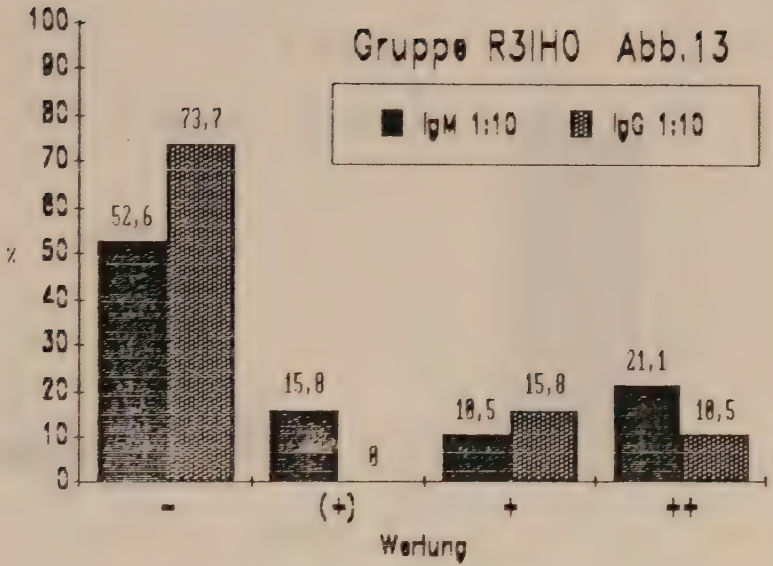


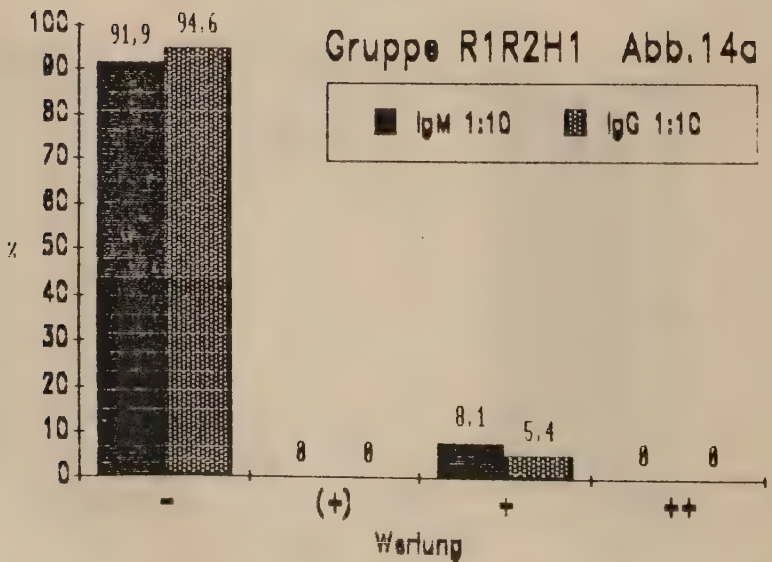
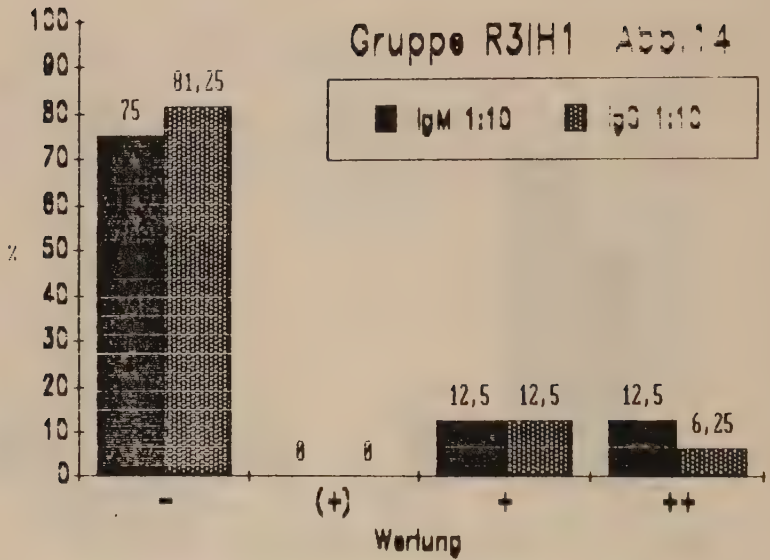


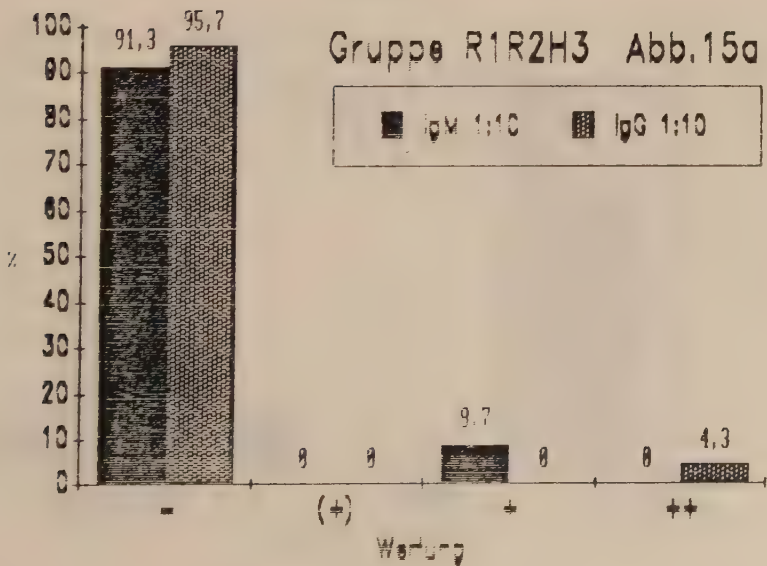
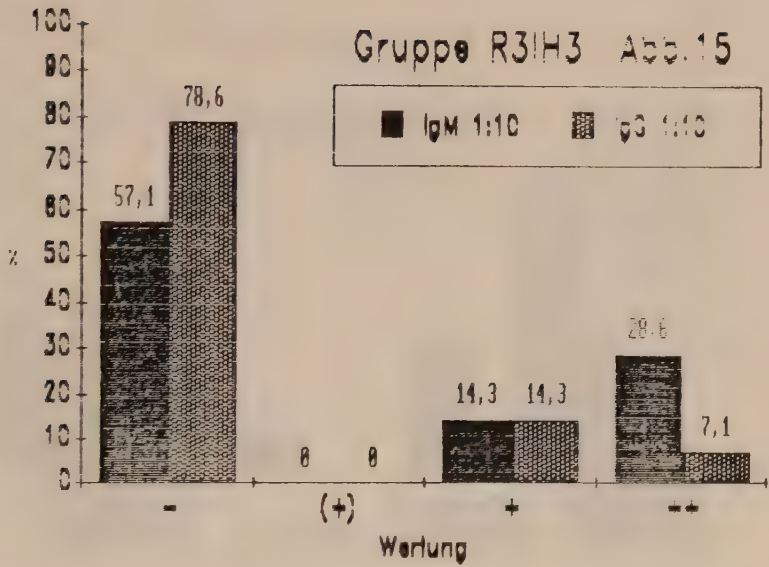


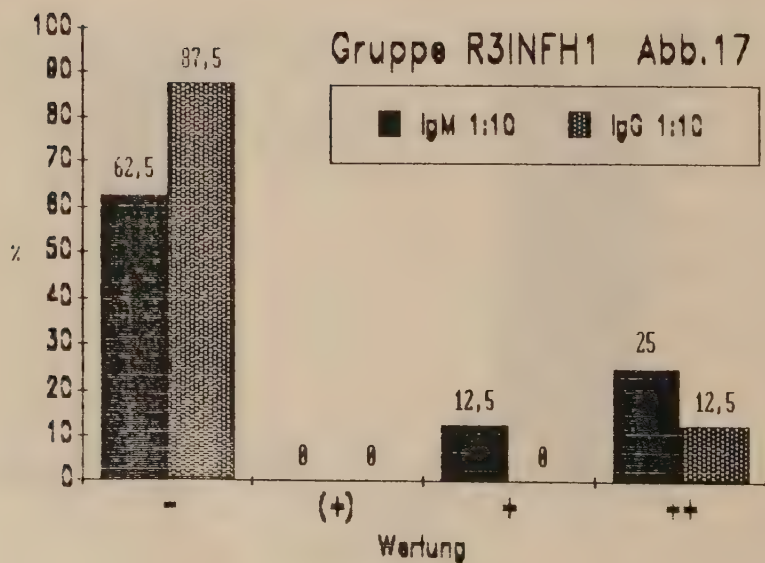
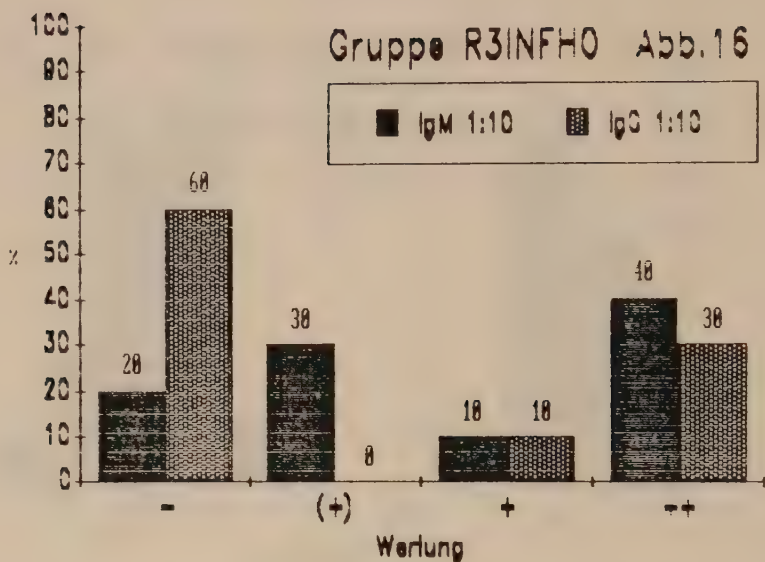




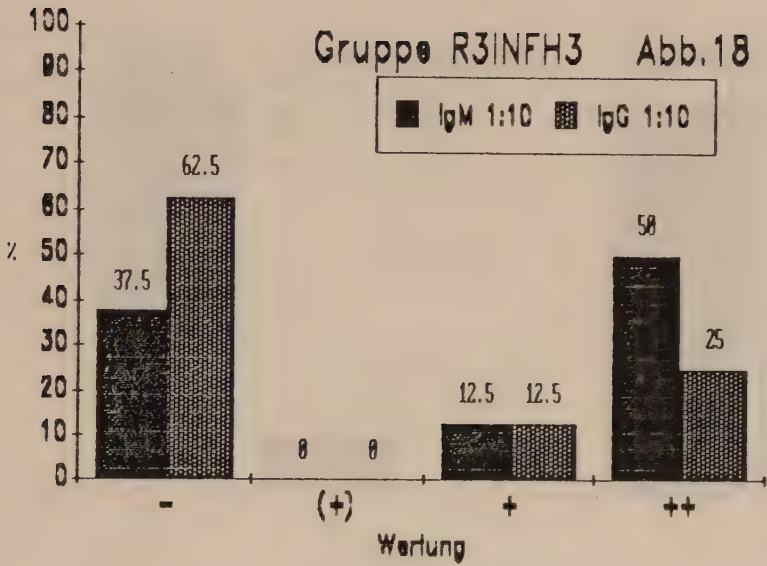




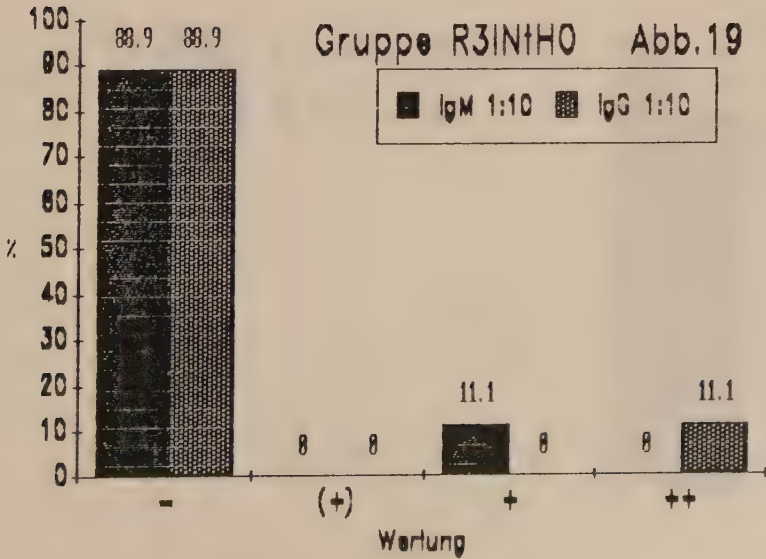




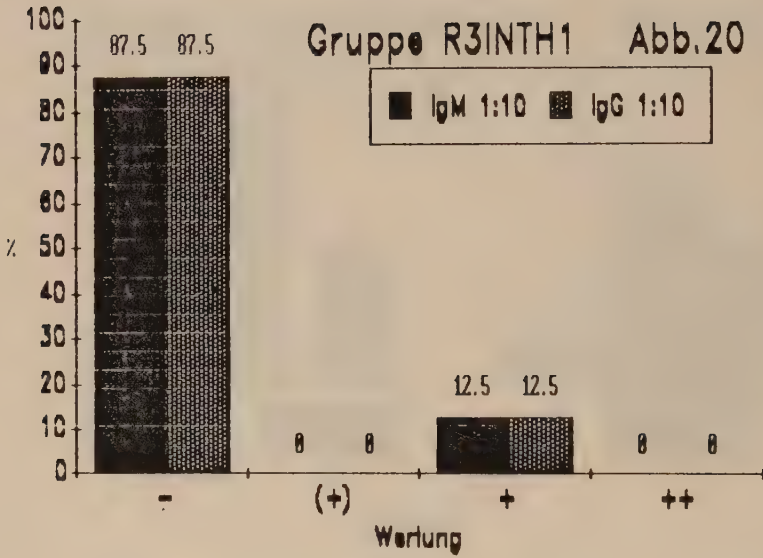
Gruppe R3INFH3 Abb.18



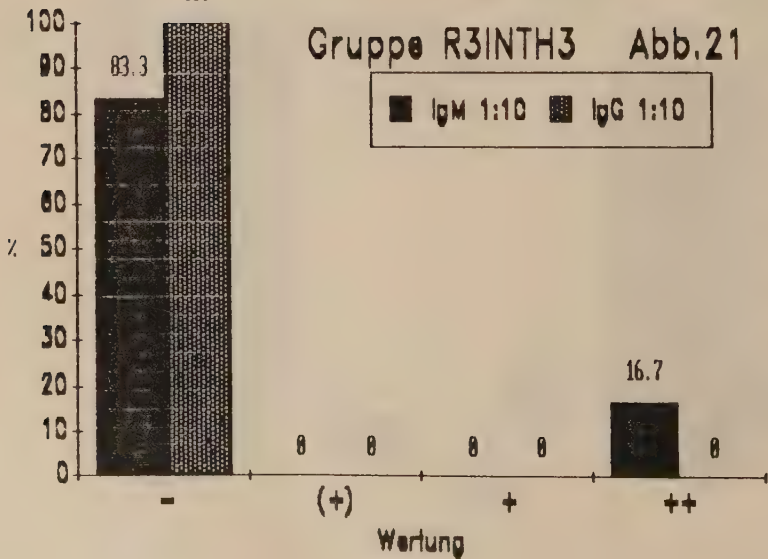
Gruppe R3INTHO Abb.19

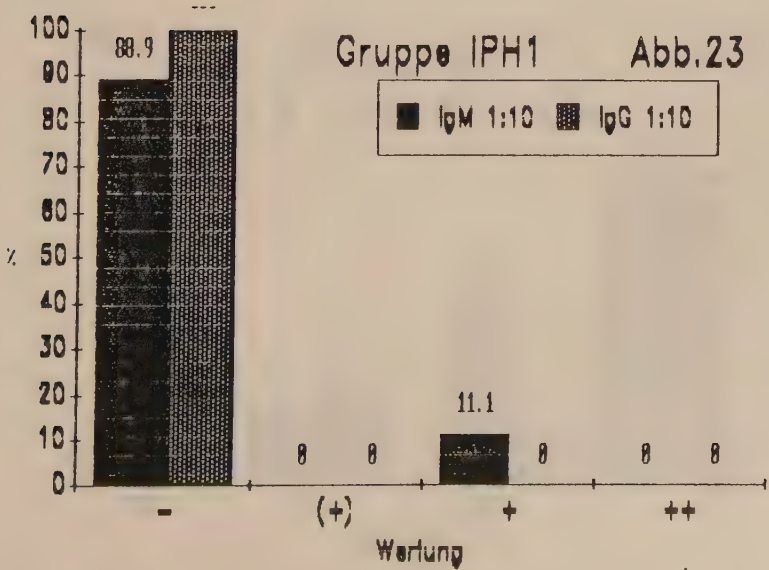
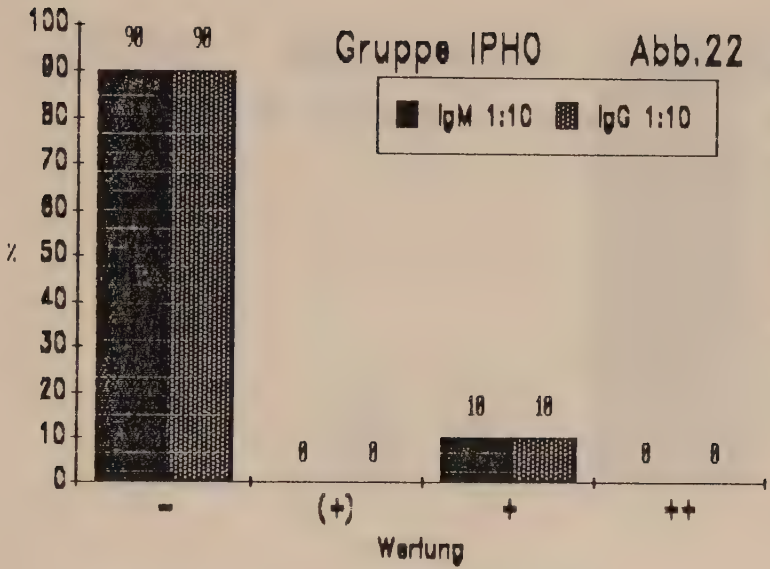


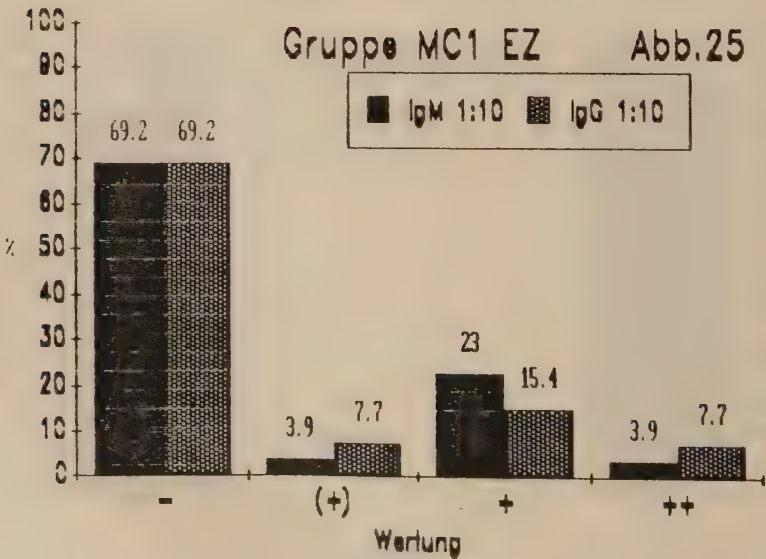
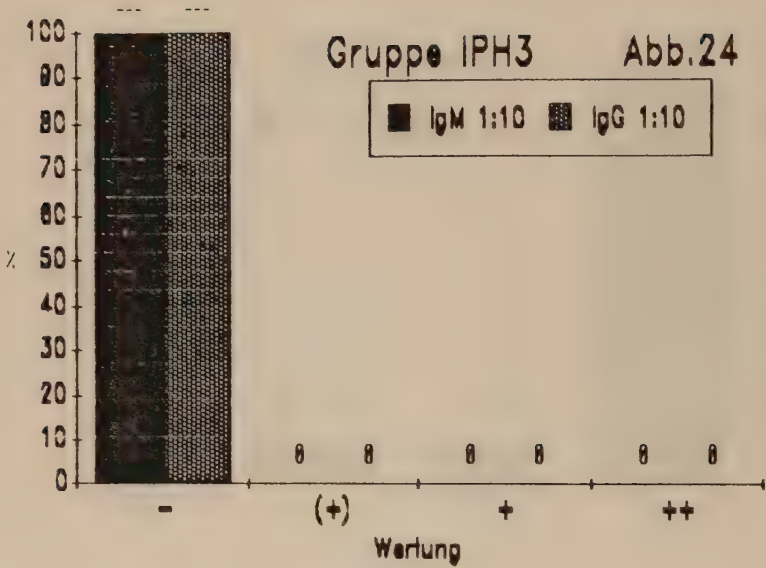
Gruppe R3INTH1 Abb.20

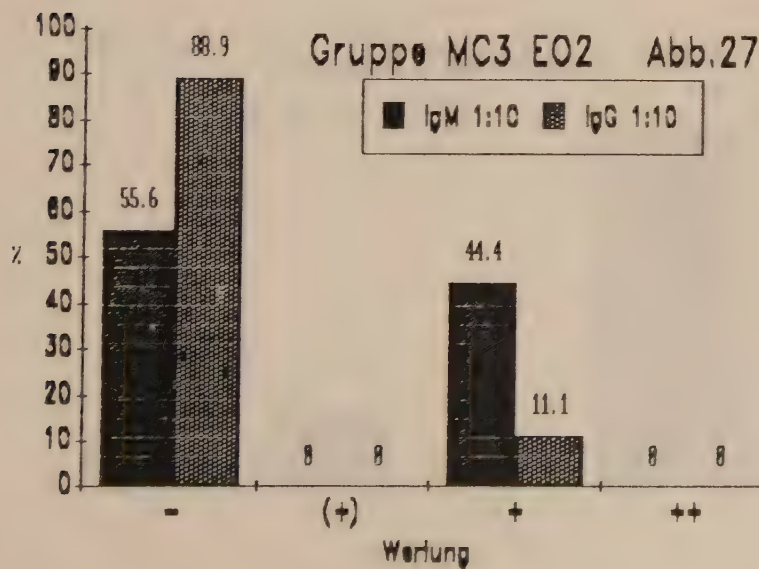
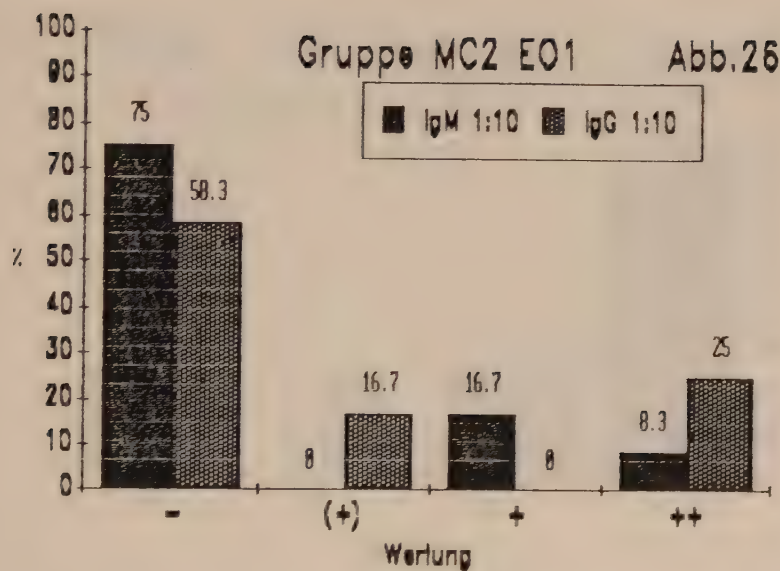


Gruppe R3INTH3 Abb.21

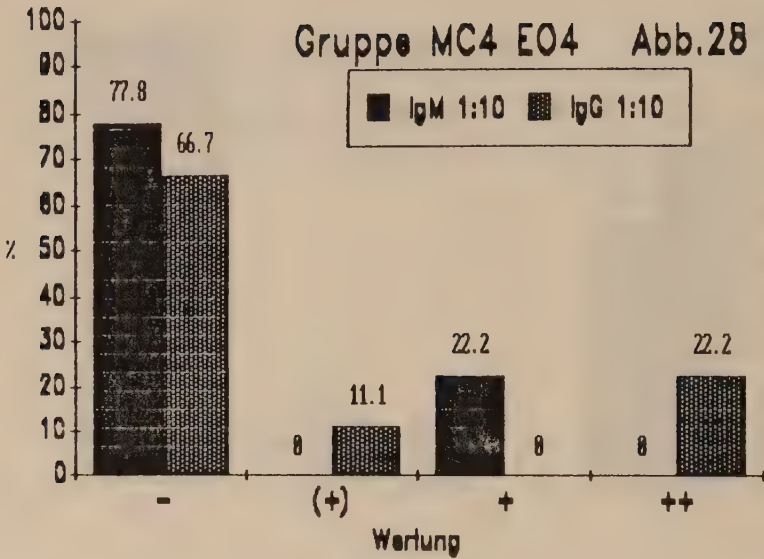




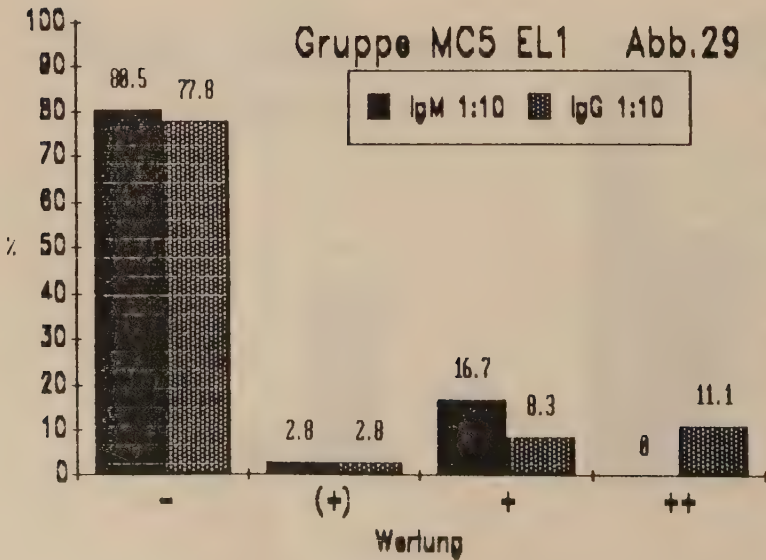


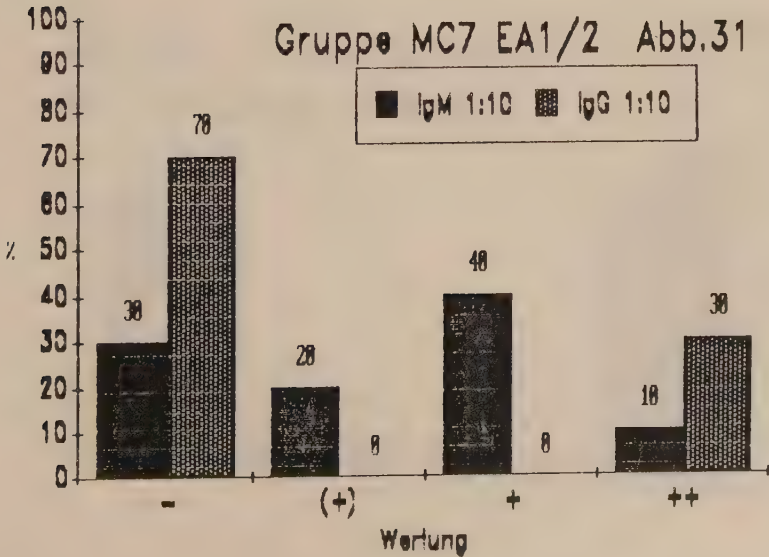
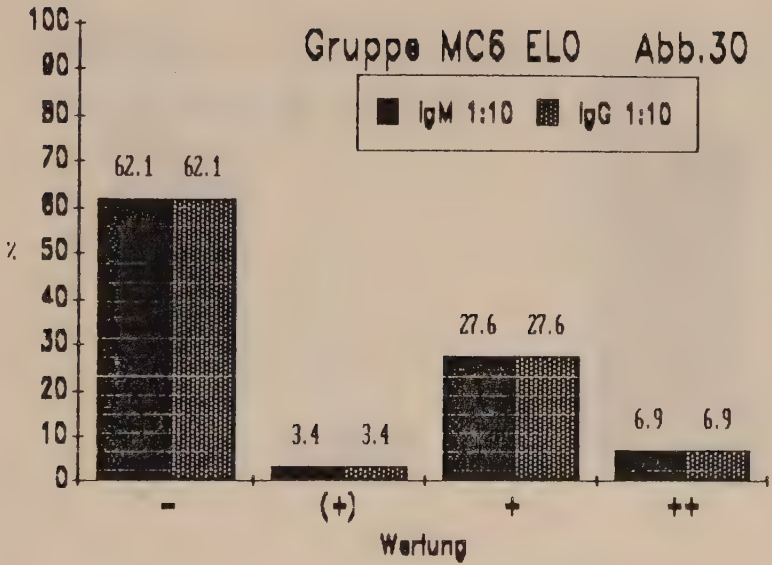


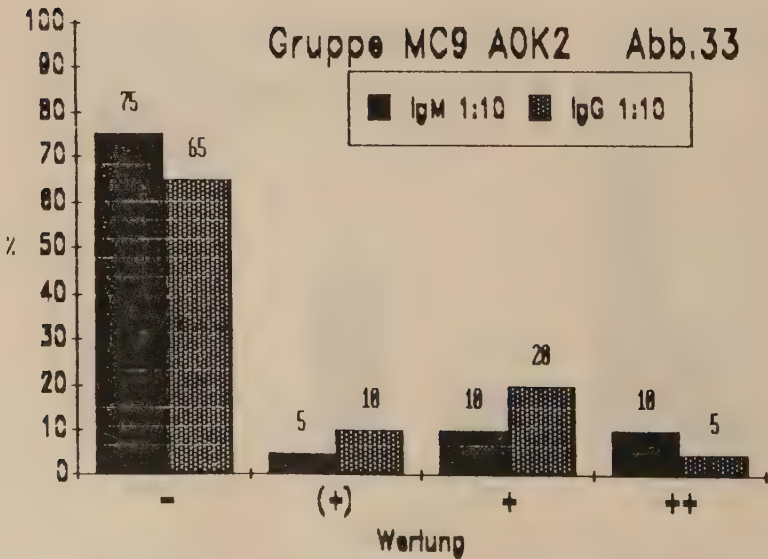
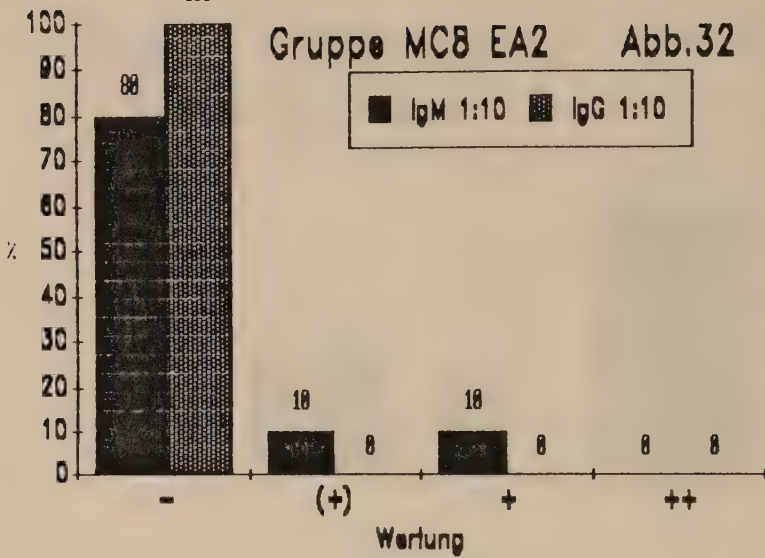
Gruppe MC4 EO4 Abb.28

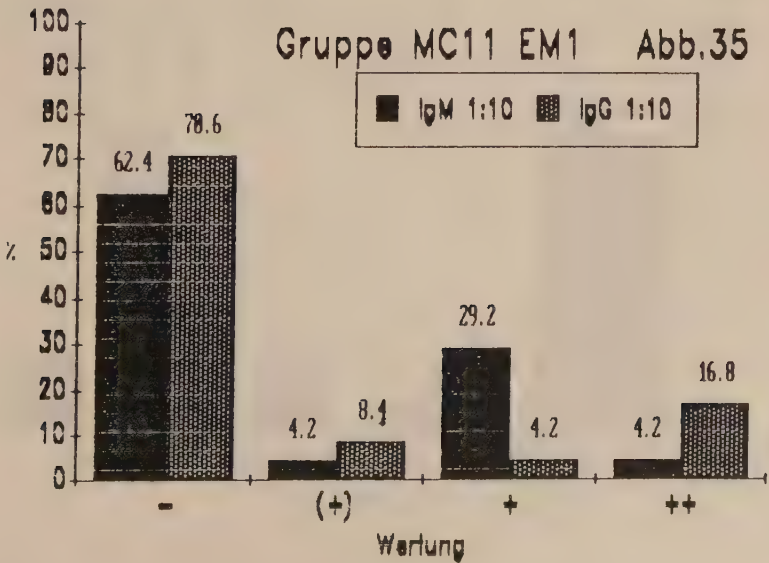
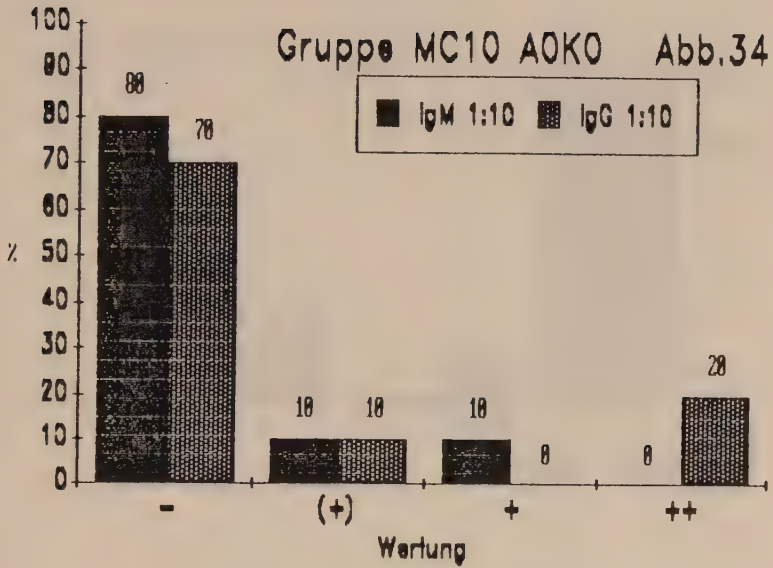


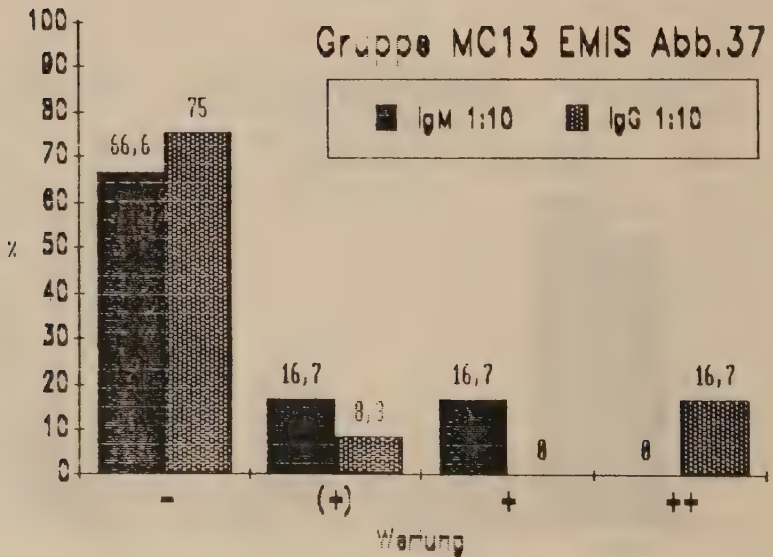
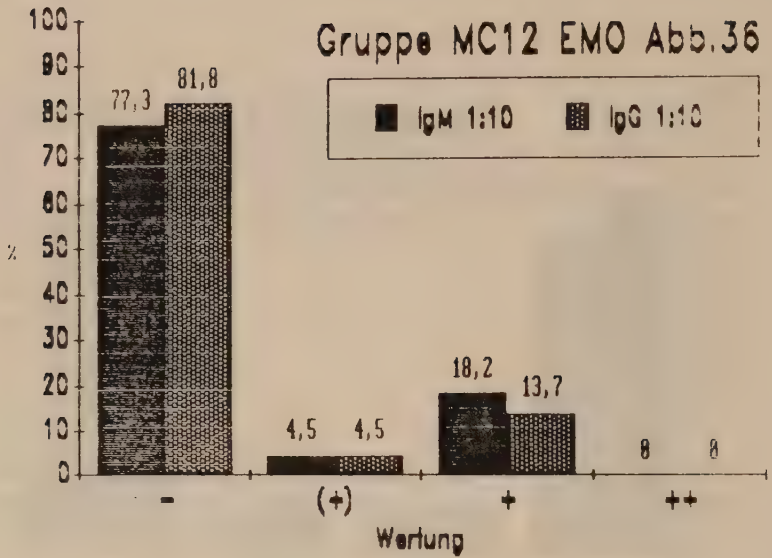
Gruppe MC5 EL1 Abb.29











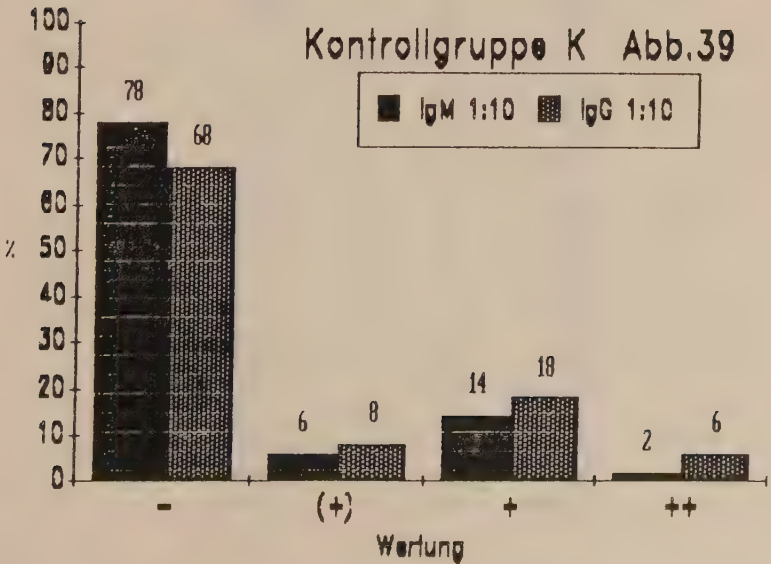
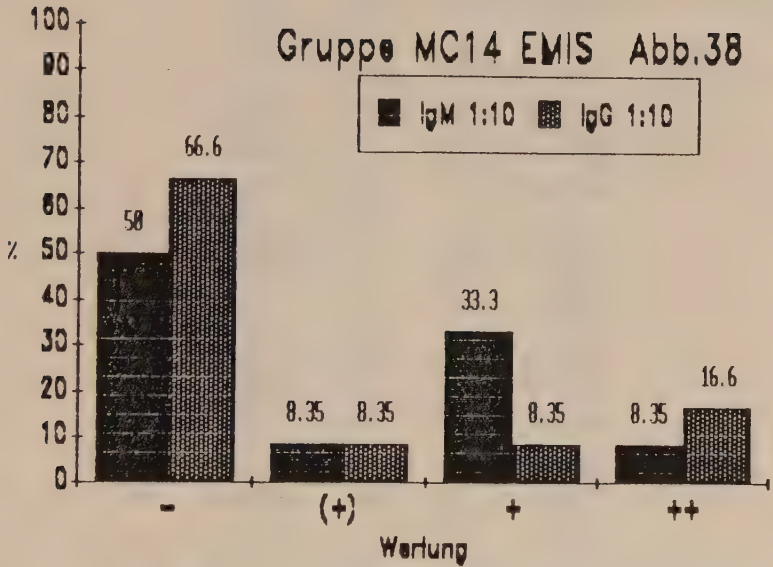


Tabelle Nr.:8
Statistische Gruppenbeschreibung

Dateiname		IgM 1:10	IgG 1:10
1 HO n = 69	MW	0,764	0,554
	Min	0,009	0,107
	Max	2,858	2,888
	Median	0,517	0,300
2 H1 n = 61	MW	0,575	0,409
	Min	0,013	0,120
	Max	2,858	2,889
	Median	0,391	0,256
3 H3 n = 37	MW	0,794	0,561
	Min	0,068	0,130
	Max	2,859	2,889
	Median	0,429	0,299
4 MOH0 n = 29	MW	0,891	0,616
	Min	0,630	0,325
	Max	2,858	2,888
	Median	0,630	0,325
5 MOH1 n = 25	MW	0,753	0,463
	Min	0,001	0,001
	Max	2,858	2,889
	Median	0,401	0,281
6 MOH3 n = 13	MW	1,212	0,634
	Min	0,068	0,151
	Max	2,859	2,781
	Median	0,570	0,319
7 M1H0 n = 13	MW	1,117	0,645
	Min	0,280	0,132
	Max	2,858	2,856
	Median	0,658	0,298
8 M1H1 n = 12	MW	0,909	0,325
	Min	0,245	0,120
	Max	2,858	1,429
	Median	0,372	0,233
9 M1H3 n = 8	MW	0,913	0,616
	Min	0,270	0,130
	Max	2,841	2,815
	Median	0,585	0,309

10	M2H0	MW	0,458	0,445
n = 27		Min	0,111	0,107
		Max	0,992	1,945
		Median	0,463	0,275
11	M2H1	MW	0,388	0,394
n = 24		Min	0,013	0,142
		Max	0,711	2,004
		Median	0,353	0,272
12	M2H3	MW	0,394	0,474
n = 16		Min	0,200	0,172
		Max	0,777	2,780
		Median	0,329	0,277
13	R3IH0	MW	1,152	0,891
n = 19		Min	0,009	0,107
		Max	2,858	2,888
		Median	0,711	0,459
13a	R1R2H0	MW	0,673	0,412
n = 42		Min	0,111	0,131
		Max	2,804	1,945
		Median	0,509	2,965
14	R3IH1	MW	0,857	0,670
n = 16		Min	0,001	0,001
		Max	2,858	2,889
		Median	0,444	0,360
14a	R1R2H1	MW	0,551	0,368
n = 37		Min	0,118	0,133
		Max	2,163	2,004
		Median	0,391	0,255
15	R3IH3	MW	1,254	0,773
n = 14		Min	0,068	0,152
		Max	2,859	2,889
		Median	0,681	0,332
15a	R1R2H3	MW	0,513	0,432
n = 23		Min	0,247	0,130
		Max	1,891	2,780
		Median	0,377	0,293
16	R3INPH0	MW	1,696	1,148
n = 10		Min	0,009	0,166
		Max	2,858	2,888
		Median	1,656	0,459

17	R3INPH1	MW	1,226	0,600
n = 8	Min	0,001	0,001	
	Max	2,858	2,889	
	Median	0,579	0,268	
18	R3INPH3	MW	1,636	1,117
n = 8	Min	0,068	0,214	
	Max	2,859	2,889	
	Median	1,667	0,526	
19	R3INTH0	MW	0,548	0,606
n = 9	Min	0,112	0,107	
	Max	2,128	1,562	
	Median	0,362	0,458	
20	R3INTH1	MW	0,487	0,739
n = 8	Min	0,013	0,211	
	Max	1,505	2,159	
	Median	0,391	0,527	
21	R3INTH3	MW	0,745	0,314
n = 6	Min	0,200	0,152	
	Max	2,743	0,785	
	Median	0,254	0,204	
22	IPHO	MW	0,661	0,359
n = 10	Min	0,238	0,186	
	Max	2,804	1,323	
	Median	0,429	0,236	
23	IPH1	MW	0,574	0,280
n = 9	Min	0,223	0,133	
	Max	2,163	0,650	
	Median	0,278	0,225	
24	IPH3	MW	0,431	0,348
n = 8	Min	0,270	0,130	
	Max	0,667	0,794	
	Median	0,429	0,287	

Morbus Crohn:

25 MC1	MW	0,843	0,826
n = 52	Min	0,137	0,030
	Max	2,789	2,717
	Median	0,843	0,488
26 MC2	MW	0,767	0,968
n = 12	Min	0,249	0,107
	Max	2,789	2,599
	Med	0,502	0,435
27 MC3	MW	1,007	0,617
n = 9	Min	0,402	0,195
	Max	2,618	2,717
	Median	0,792	0,349
28 MC4	MW	0,688	0,921
n = 9	Min	0,246	0,233
	Max	1,924	2,572
	Median	0,416	0,464
29 MC5	MW	0,687	0,712
n = 36	Min	0,137	0,030
	Max	2,618	2,572
	Median	0,517	0,406
30 MC6	MW	0,892	0,889
n = 29	Min	0,246	0,175
	Max	2,789	2,717
	Median	0,503	0,647
31 MC7	MW	1,132	0,989
n = 10	Min	0,469	0,218
	Max	1,924	2,572
	Median	1,166	0,496
32 MC8	MW	0,714	0,274
n = 10	Min	0,280	0,030
	Max	2,618	0,495
	Median	0,461	0,260
33 MC9	MW	0,841	0,891
n = 20	Min	0,137	0,192
	Max	2,789	2,717
	Median	0,511	0,596
34 MC10	MW	0,538	0,792
n = 10	Min	0,246	0,107
	Max	1,340	2,378
	Median	0,420	0,466

35 MC11	MW	0,841	0,867
n = 24	Min	0,137	0,107
	Max	2,789	2,599
	Median	0,624	0,506

36 MC12	MW	0,789	0,649
n = 22	Min	0,246	0,030
	Max	2,618	2,717
	Median	0,502	0,436

37 MC13	MW	0,707	0,794
n = 12	Min	0,137	0,192
	Max	1,924	2,572
	Median	0,508	0,471

38 MC14	MW	0,974	0,940
n = 12	Min	0,254	0,107
	Max	2,789	2,599
	Median	0,780	0,652

Kontrollen:

39 K	MW	0,777	0,848
n = 50	Min	0,151	0,154
	Max	2,781	2,842
	Median	0,616	0,489

Tabelle Nr.:9

Liste der statistischen Vergleiche unter Angabe der Pruefgrößen und des Signifikanzniveaus

Nr.	Dateien		Pruefgrösse		Signifikanz		IgM IgG 1:10 A>B? A<B?
	A	B	IgM	IgG	IgM	IgG	A<B A<B A<B
1	H0	K	0,858	3,653	0	.	A<B
2	H1	K	9,738	9,245	+++	+++	A<B A<B
3	H3	K	1,888	3,068	0	.	A<B
4	H0	H1	7,927	1,713	+++	0	A>B
5	H1	H3	1,233	1,217	0	0	
6	H0	H3	0,880	0,009	0	0	
7	MOH0	K	0,184	1,683	0	0	
8	MOH1	K	4,928	3,652	+	.	A<B A<B
9	MOH3	K	0,335	0,737	0	0	
10	M1H0	K	0,680	0,666	0	0	
11	M1H1	K	0,575	6,403	0	+	A<B
12	M1H3	K	0,172	0,717	0	0	
13	M2H0	K	6,214	3,673	+	.	A<B A<B
14	M2H1	K	10,945	5,388	+++	+	A<B A<B
15	M2H3	K	8,912	3,014	+++	.	A<B A<B
16	MOH0	MOH1	3,710	0,301	.	0	A>B
17	MOH1	MOH3	2,140	0,383	0	0	
18	MOH0	MOH3	0,138	0,398	0	0	
19	M1H0	M1H1	1,508	2,010	0	0	
20	M1H1	M1H3	0,736	1,736	0	0	
21	M1H0	M1H3	0,350	0,014	0	0	
22	M2H0	M2H1	1,900	0,159	0	0	
23	M2H1	M2H3	0,073	0,023	0	0	
24	M2H0	M2H3	1,948	0,030	0	0	
25	MOH0	M1H0	0,430	0,004	0	0	
26	MOH0	M2H0	5,424	0,830	+	0	A>B
27	M1H0	M2H0	5,274	0,259	+	0	A>B
28	MOH1	M1H1	0,169	1,951	0	0	
29	MOH1	M2H1	0,294	0,111	0	0	
30	M1H1	M2H1	1,122	1,345	0	0	
31	MOH3	M1H3	0,035	0,145	0	0	
32	MOH3	M2H3	3,085	0,440	.	0	A>B
33	M1H3	M2H3	3,450	0,195	.	0	A>B

Nr.	Dateien		Friedgrösse		Signifikanz		A>B? A<B?
	A	B	19m	196	19m	196	
34	R3IH0	A	0,000	0,010	0	0	
35	R3IH1	A	1,021	0,430	0	0	
36	R3IH3	K	0,223	0,512	0	0	
37	R1R2H0	K	1,544	5,439	0	+	A<B
38	R1R2H1	K	7,268	8,150	++	+++	A<B A<B
39	R1R2H3	K	5,038	3,611	+	.	A<B A<B
40	R3IH0	R1R2H0	1,632	3,975	0	+	A>B
41	R3IH1	R1R2H1	0,130	2,285	0	0	
42	R3IH3	R1R2H3	0,947	0,377	0	0	
43	R3IH0	R3IH1	0,804	0,321	0	0	
44	R3IH1	R3IH3	1,131	0,059	0	0	
45	R3IH0	R3IH3	0,022	0,304	0	0	
46	R1R2H0	R1R2H1	4,630	0,634	+	0	A>B
47	R1R2H1	R1R2H3	0,022	0,740	0	0	
48	R1R2H0	R1R2H3	2,849	0,029	.	0	A>B
49	R3INFH0	K	8,973	0,192	+++	0	A>B
50	R3INFH1	K	0,048	1,376	0	0	
51	R3INFH3	K	3,850	0,590	+	0	A>B
52	R3INTH0	K	3,027	0,102	.	0	A<B
53	R3INTH1	K	3,017	0,015	.	0	A<B
54	R3INTH3	K	2,363	4,271	0	+	A<B
55	IPH0	K	1,690	3,296	0	.	A<B
56	IPH1	K	3,289	4,995	.	+	A<B A<B
57	IPH3	K	3,135	1,894	.	0	A<B
58	R3INFH0	IPH0	6,240	2,079	+	0	A>B
59	R3INFH1	IPH1	0,949	0,209	0	0	
60	R3INFH3	IPH3	4,439	2,188	+	0	A>B
61	R3INFHOR3INFH1		0,809	0,809	0	0	
62	R3INFH1R3INFH3		1,749	1,749	0	0	
63	R3INFHOR3INFH3		0,021	0,304	0	0	
64	CW	CM	0,023	0,159	0	0	
65	CA1	CA2	0,889	0,229	0	0	
66	CA2	CA3	0,254	1,638	0	0	
67	CA1	CA3	1,280	1,862	0	0	

Nr.	Dateien		Pruefgroesse		Signifikanz		A>B? A<B?
	A	B	IgM	IgG	IgM	IgG	
68	KA1	KA2	1,271	0,057	0	0	
69	KA1	CA1	0,399	2,569	0	0	
70	KA2	CA2	1,614	2,359	0	0	
71	KA1	CA3	0,587	0,506	0	0	
72	KA2	CA3	2,964	0,053	.	0	A>B
73	MC1	K	0,131	0,149	0	0	
74	MC2	MC3	1,293	0,853	0	0	
75	MC3	MC4	1,996	1,317	0	0	
76	MC2	MC4	0,323	0,045	0	0	
77	MC5	K	0,600	0,166	0	0	
78	MC6	K	0,173	1,263	0	0	
79	MC5	MC6	0,713	2,943	0	.	A>B
80	MC7	K	6,345	0,441	+	0	A>B
81	MC8	K	0,761	4,133	0	+	A<B
82	MC9	K	0,067	0,439	0	0	
83	MC10	K	1,612	0,006	0	0	
84	MC7	MC8	5,851	5,491	+	+	A>B A>B
85	MC7	MC9	5,034	1,936	+	0	A>B
86	MC7	MC10	8,251	0,091	+++	0	A>B
87	MC8	MC9	0,279	6,288	+	0	A<B
88	MC8	MC10	0,142	4,480	0	+	A<B
89	MC9	MC10	0,698	0,278	0	0	
90	MC7+8	MC10	2,379	0,392	0	0	
91	MC11	MC12	0,278	0,407	0	0	
92	MC13	MC14	0,853	0,003	0	0	

Legende:

Pruefgroesse	x	Signifikanzniveau
x > 7,879		0,005 +++
7,879 > x > 6,635		0,01 ++
6,635 > x > 3,841		0,05 +
3,841 > x > 2,7		0,1 .

Tabelle 10: Abkürzungsverzeichnis

AI	Aktivitätsindex
C	Chir. Pat.
A	Altersgruppe
1	x bis 40 Jahre
2	40 Jhr. > x < 65 Jhr.
3	x > 65 Jahre
M	Geschlecht: männlich
W	" weiblich
H	Hauptgruppe
0	präoperativ
1	postoperativ (Zeitraum 1- 4 Tage)
3	postoperativ (Zeitraum 10-14 Tage)
I	erhöhtes Infektionsrisiko
INF	Infektionen (gram-negativ) präoperativ
INT	Intensivtherapie
IP	Infektionen postoperativ
K	Kontrollgruppe
M	Malignität der zu grundlegenden Erkrankung
0	Keine maligne Grunderkrankung
1	Solider Tumor
2	Weit fortgeschrittene Grunderkrankung

Max Maximum

MC Morbus Crohn

- 1 Gesamtgruppe
- 2 Krankheitsbeginn < 2 Jahre
- 3 " < 5 Jahre
- 4 " >10 Jahre
- 5 Entzündungsparameter positiv
- 6 " negativ
- 7 aktives Stadium:
Lokalisation terminales Ileum
- 8 " " "
- und/oder Colonbefall
- 9 inaktives Stadium:
 kürzer 4 Monate
- 10 " länger 4 Monate
- 11 medikamentöse Therapie
- 12 ohne medikamentöse Therapie
- 13 immunsuppressive Therapie
- 14 antimikrobielle Therapie

Min Minimum

n Fallzahl

R Risiko

- 1 Operationen mit Eröffnung einer
Körperhöhle (ohne Eröffnung des Darmes)
- 2 Operationen mit Eröffnung einer
Körperhöhle (mit Eröffnung des Darmes)
- 3 Zusatzrisiken

Lebenslauf

Name: Linner, vormals Huber,
geb. Linner

Vorname: Maria Anna Theresia

Geburtsdatum: 18.10.1951

Geburtsort: Lindenberg/Allgäu

Eltern: Leonhard und Maria Linner,
geb. Rauch,

Wohnung: Nadistr. 14
8000 München 40

Schulausbildung: Volksschule Lindenberg 1957-1961
Mathematisch-naturwissenschaftl. und
Neusprachl. Gymnasium Lindenberg bis 1971
1971 Reifeprüfung

Berufsausbildung:
1971-1973 Kerschensteiner Schule in Stuttgart-Feuerbach
1973 Staatsexamen als chem.techn.Assistentin

Berufstätigkeit:
1973-1975 Max-Planck-Institut für Biochemie Martinsried
Bereich: Biochemische Humangenetik,
Projekt: Problematik des Lesh-Nyhan-Syndroms,
sowie am Institut für Anthropologie und Human-
genetik der LMU-München.

1976-1979 Frühförderung des schwerstbehinderten Sohnes
(Krankengymnastik auf neurophysiologischer
Grundlage, Logopädie)

1979-1986 Studium der Humanmedizin an der LMU-München

11.11.1986 3. Staatsexamen

2.12.1986 Approbation

ab Jan. 1987 Ehrenamtliche Tätigkeit bei der FIB München
(Förderung der Integration Behinderter) e.V.
Tätigkeitsfelder: Beratung, Seminare, Schulung
der Zivildienstleistenden

Jul.-Okt.1987 Urlaubsvertretung an der Versorgungskuranstalt
Berchtesgaden

ab 1.1.1987 Assistenzärztin an der Versorgungskuranstalt
Berchtesgaden

Danksagung:

Bei Herrn Prof. Dr. W. Marget, Leiter der Abteilung für Antimikrobielle Therapie und Infektionsimmunologie der Universitätskinderklinik München (seit Oktober 1985 im Ruhestand) bedanke ich mich für die Vergabe des Themas und die wertvollen Anregungen für die Arbeit im persönlichen Gespräch.

Desweiteren gilt mein Dank besonders:

- Frau Dr. M. Weinzierl an der II. Medizin. Klinik,
- Herrn Dr. K. Hofmann an der Chirurgischen Klinik
- und Herrn Dr. K. Unertl am Inst. f. Anaesthesiologie am Klinikum Großhadern
für die Unterstützung bei der Auswahl der Patienten,
- Herrn Prof. Dr. W. Köpcke und
- Herrn Dr. H. Eißner am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung für die statistische Beratung,
- Herrn Dr. C. Galanos vom Max-Planck-Institut Freiburg für die Überlassung der von ihm hergestellten Lipid-A-Antigen-Lösung,
- Frau G. Conrad und ihren Mitarbeiterinnen, die mir durch die ausgezeichneten Bedingungen im bakteriellen Labor der Kinderklinik die Durchführung des experimentellen Teils erleichterten,
- und nicht zuletzt den Vorständen der "Förderung der Integration von Behinderten (FIB - München) e. V.", insbesondere dem geschäftsführenden Vorstand, Herrn Johannes Kobsch, für die Möglichkeit, die statistische Auswertung und die graphischen Darstellungen auf einer Rechenanlage zu erstellen.

